

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N°

- 35

**TRAITEMENT PAR LA THEOPHYLLINE
DES APNEES IDIOPATHIQUES
DU PREMATURE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Février 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilles COTTANCIN

né le 5 Avril 1947

à LYON 6° (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554223_0011

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N°

**TRAITEMENT PAR LA THEOPHYLLINE
DES APNEES IDIOPATHIQUES
DU PREMATURE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Février 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilles COTTANCIN

né le 5 Avril 1947

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

11 E. 17th Street

NEW YORK

TRAITEMENT PAR LA THÉORIE
DES APPAREILS
DU PHÉNOMÈNE



THESE

1911

à l'Université de Leiden
en vue de l'obtention d'un
diplôme de Docteur en Sciences

par

CHIRAZ DUTLANCI

né le 15 mai 1907

à Tbilissi (Géorgie)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	
GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur BETHENOD.

Assesseurs : Monsieur le Professeur GILLY.

Monsieur le Professeur FREDERICH.

Monsieur le Docteur LAURAS (M.C.A.).

A ma femme.

A Nathalie et Chloë.

A mes parents, avec toute ma reconnaissance.

A mes beaux-parents.

A Danielle et Gérard.

A toute ma famille.

A mes amis.

Avec toute mon affection.

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Il nous a fait découvrir et aimer la néonatalogie. Son grand sens clinique, sa sensibilité doublée d'une étonnante simplicité nous ont inspiré beaucoup de respect et ont toujours exercé sur nous un grand pouvoir attractif.

Nous le remercions très sincèrement de nous avoir permis de réaliser ce travail et d'avoir bien voulu présider le jury de cette thèse.

nos juges :

Monsieur le Professeur R. GILLY

Durant le semestre passé dans son service, nous avons eu la chance de bénéficier de son enseignement et de profiter de l'excellent esprit de l'ensemble de son équipe, avec laquelle il nous a permis de travailler pour cette thèse. Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

Monsieur le Professeur A. FREDERICH

Nous avons profité largement de son expérience de pharmacologue. Il est à la base de ce travail. Au cours de son élaboration, il nous a toujours conseillé utilement dans tous les domaines, même imprévus ...

Nous le remercions très respectueusement pour tout.

Monsieur le Docteur B. LAURAS, Maître de Conférences agrégé.

que nous remercions très sincèrement d'avoir bien voulu participer à ce jury. Comme presque tous les internes En Pédiatrie lyonnais, nous avons eu la chance de bénéficier d'un séjour dans le service du Professeur FREYCON à Saint-Etienne. Il fait partie de cette équipe qui a la délicate fonction de faire aimer la pédiatrie aux jeunes internes et il réussit pleinement dans cette tâche. Nous voudrions lui exprimer pour cela notre plus grande gratitude et notre admiration.

Je remercie tout particulièrement

- le Docteur J. BOURGEOIS

pour sa gentillesse et son aide précieuse.

- le Docteur M.J. CHALLAMEL

pour sa collaboration amicale et efficace.

- Mademoiselle BORY

*pour son travail de laboratoire effectué sous la
direction de Mr B. BALTASSAT.*

- le Docteur J. DUTRUGE et le Docteur L. SANN

pour leurs conseils éclairés.

*- Tous les internes et toutes les infirmières qui ont bien
voulu s'occuper des 40 prématurés colligés dans
cette Thèse.*

A mes Maîtres dans les hôpitaux :

Externat

Monsieur le Professeur A. GARDE

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Monsieur le Docteur MEGUARD

Monsieur le Docteur VIGNON

Internat

Monsieur le Docteur F. GEREST

Monsieur le Professeur G. RIFFAT

Monsieur le Professeur F. FREYCON

Monsieur le Professeur Agrégé B. LAURAS

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Monsieur le Professeur R. GILLY

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD.

INTRODUCTION

L'apnée idiopathique du prématuré a toujours été l'une des plus inquiétantes manifestations pathologiques observées dans les services de néo-natologie. Sa fréquence, sa gravité et la faible efficacité des moyens thérapeutiques dont on disposait, la rendaient responsable de fréquentes séquelles neurologiques et de la plupart des décès dans nos services.

Durant ces quatre dernières années, plusieurs équipes ont proposé de nouvelles thérapeutiques. La plus largement employée actuellement est sans nul doute la Théophylline.

Il s'agit d'un médicament fort connu, qui fut utilisé, pour la première fois, en 1927 par VOGL, pour traiter la dyspnée de Cheynes Stokes ; à partir de 1936, ses propriétés broncho-dilatatrices en firent un médicament de choix pour l'asthme (137).

A l'heure actuelle, elle retrouve une nouvelle jeunesse car, non seulement elle fait une réapparition remarquée dans la pharmacopée de l'asthme, mais elle trouve également une autre application dans le traitement des apnées du prématuré.

Notre objectif est de rapporter une étude personnelle et de faire le point des connaissances actuelles sur ce sujet, après deux ans d'utilisation.

C'est en Mai 1973, que KUZEMKO rapporte les premiers résultats cliniques de cette nouvelle thérapie (78). Neuf prématurés, sur les dix étudiés, réagirent favorablement à l'administration de Théophylline.

Malgré ce résultat très encourageant, il fallut attendre deux ans pour que de nouveaux travaux viennent confirmer ces premières observations, avec les publications de SHANNON et UAUY en Mai 1975 (125) (138).

L'enthousiasme qui régnait lors de ces premières constatations, fut suivi d'interrogations légitimes quant aux dangers possibles de ce médicament et aux réserves à apporter sur la connaissance de sa pharmacocinétique chez le prématuré.

Deux auteurs, ARANDA et CIACOIA, en Mai 1976, tentèrent plus particulièrement de répondre à ces questions (4) (29).

Mais la discussion reste ouverte :

La voie d'administration, la posologie, la durée du traitement, la toxicité et les taux sanguins efficaces, sont autant de problèmes qui, comme nous le verrons, sont encore controversés (87).

L'étude que nous avons menée comprend trois parties distinctes :

- La première permet de rappeler brièvement les notions de base sur l'apnée et sur la Théophylline.
- Dans la deuxième apparaissent les résultats cliniques d'une étude personnelle sur vingt quatre prématurés.
- La troisième est consacrée à l'étude pharmacologique, et porte sur seize enfants.

En conclusion, nous tenterons de proposer un protocole de traitement et de surveillance des apnées du prématuré.

oOo

P R E M I E R E P A R T I E

RAPPEL SUR LES APNÉES ET
SUR LA THÉOPHYLLINE

Nous ferons, dans cette première partie un rappel général sur les apnées du prématuré et sur le médicament que nous avons utilisé : la Théophylline.

Après avoir précisé la définition de l'apnée telle que nous la concevons, et fait un bref rappel de physiologie respiratoire, nous rapporterons les données actuelles qui permettent d'aborder la physiopathologie des apnées du prématuré.

De la Théophylline nous rapporterons ses propriétés physico-cliniques et pharmacologiques, son métabolisme et enfin son mode d'action.

/RAPPEL SUR LES APNEES/

PLAN

I - Définition de l'apnée

II - La physiologie respiratoire

- 1 - *Les centres respiratoires.*
- 2 - *Les poumons.*
- 3 - *La régulation de la fonction respiratoire.*
 - 3-1. Les mécano-récepteurs pulmonaires.
 - 3-2. Les stimuli humoraux chimiques.
 - 3-3. La pression artérielle.
 - 3-4. Les autres stimuli.

III - Physiopathologie des apnées du prématuré

- 1 - *L'immaturité anatomique.*
- 2 - *Réponse anormale aux stimuli humoraux.*
 - 2-1. Réponse à l'hypercapnie.
 - 2-2. Réponse à l'hypoxie.
- 3 - *Facteurs responsables de l'hypoxie.*
- 4 - *Autres facteurs déclenchants.*

RAPPEL SUR LES APNÉES

I - Définition de l'apnée.

Avant d'étudier les pauses respiratoires du prématuré, il convient de rappeler les caractères cliniques particuliers de leur respiration. En effet, plusieurs variantes peuvent être observées (91) :

- La respiration peut être régulière, avec une bonne ampliation thoracique, mais de rythme toujours élevé, pouvant atteindre 50 voire 60 cycles par minute.
- Le plus souvent, elle est superficielle, irrégulière, avec des mouvements respiratoires d'amplitude alternativement croissante puis décroissante, ces deux rythmes étant parfois séparés par un court arrêt respiratoire.
- Ce peut être aussi une respiration anarchique, échappant à toute description.
- Enfin et surtout, une respiration périodique, caractéristique du prématuré, avec des périodes normales entrecoupées d'arrêts fréquents, inférieurs à 20 secondes, sans cyanose ni bradycardie.

A l'inspection, cette respiration est le plus souvent diaphragmatique, avec un gonflement inspiratoire de l'abdomen, la partie antéro-supérieure du thorax étant attirée vers le bas. On note parfois un petit entonnoir xyphoïdien, même chez le prématuré indemne de toute pathologie respiratoire.

Il est nécessaire de bien différencier l'ensemble de ces aspects cliniques, considérés comme physiologiques, des véritables apnées.

De façon générale, on admet que l'apnée du prématuré est un arrêt respiratoire de plus de vingt secondes, ou un arrêt respiratoire qui s'accompagne de cyanose ou de bradycardie inférieure à 100, quelle que soit sa durée (15) (138).

Il est classique de distinguer :

- Les apnées des 48 premières heures, dites précoces, qui souvent ne se reproduisent plus après cette date.
- Les apnées dites retardées, comprenant :
 - soit des apnées précoces qui se prolongent ;
 - soit, plus souvent, des apnées apparues après la 48ème heure et dont la durée d'évolution peut atteindre 60 jours.

La définition de l'apnée précisée, examinons maintenant sa physiopathologie. Pour cela, nous rappellerons quelques données physiologiques essentielles, puisque, nous le verrons, les facteurs favorisant les apnées peuvent être retrouvés à tous les stades de la régulation de la respiration.

II - La physiologie respiratoire.

La fonction respiratoire du prématuré, dans ses principes de base, est comparable à celle de l'enfant et de l'adulte.

Pour qu'elle soit pleinement assurée, il faut l'intégrité de deux éléments anatomiques qui forment un tout pouvant être autonome, à savoir l'effecteur pulmonaire et les centres bulbo-protubérantiels.

Cependant ces centres dépendent en fait de nombreuses afférences nerveuses, permettant d'adapter leur fonctionnement aux besoins de l'organisme (113).

Etudions succinctement les différents composants de la fonction respiratoire normale :

1 - Les centres respiratoires

Classiquement, ces centres sont à la fois bulbaires et protubérantiels. LUMSDEN en a distingué quatre, échelonnés de la protubérance au bulbe :

- le centre pneumotaxique, situé dans le Locus Caeruleus et dont le rôle paraît secondaire, module l'activité des centres sous-jacents.
- le centre apneustique, à la jonction bulbo protubérantielle, est à l'origine de l'activité inspiratoire.
- le centre gaspéique, situé en dehors de l'Aile grise, à hauteur de l'Obex, est responsable de l'activité rythmique.
- le centre expiratoire, enfin, jouxtant le centre gaspéique mais dont l'individualisation reste discutée.

Leur organisation fonctionnelle est encore controversée, puisque diverses théories ont été proposées, donnant une part prédominante à l'un ou à l'autre (LUMSDEN 1924, PITTS 1946, BACH 1952, WANG 1957).

Nous ne détaillerons pas ces différentes hypothèses dans ce bref rappel de physiologie.

Par contre, il est intéressant de noter que, chez le fœtus, ces centres sont différenciés très précocement, puisque, dès la 12^{ème} semaine de gestation, des mouvements respiratoires ont pu être enregistrés.

Leur maturation, bien que précoce, n'est cependant pas complète et elle se poursuit jusqu'au terme. En effet, le nombre des synapses, dans ces centres, est plus faible chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme (103).

Il existe donc bien une véritable immaturité anatomique des centres respiratoires chez le prématuré.

2 - Les poumons.

Le développement anatomique pulmonaire est loin d'être achevé chez le prématuré de petit poids de naissance (19).

Trois stades classiques résument leur développement embryologique (DUBREUIL, 1936).

- le stade glandulaire ou embryonnaire ;
- le stade canalaire ou foetal ;
- le stade alvéolaire ou post-natal.

- La première phase de mise en place de l'organe se déroule du 22ème jour au 90ème jour.
L'ébauche pulmonaire prend naissance à la face ventrale de l'intestin primitif. La formation de l'arborisation bronchique se fait progressivement, par segmentation dichotomique, durant toute la gestation et les dix premières années de la vie.
Il y a 16 à 18 divisions à terme, 25 divisions à 10 ans.
- Le stade canalaire, du 3ème au 6ème mois se caractérise par la mise en place de la vascularisation bronchique et, en particulier, des capillaires pulmonaires. L'épithélium des bronchioles terminales s'amincit afin de permettre les échanges gazeux, et donne ainsi naissance aux "canaux alvéolaires".
- Enfin, à partir du 6ème mois, les alvéoles se constituent, bordées par un épithélium comprenant en particulier des cellules de type II, responsables de la synthèse du surfactant.
Le développement des alvéoles se fait surtout durant les deux derniers mois de la gestation ; à terme on évalue leur nombre à environ 30 millions ; ce nombre va encore s'accroître après la naissance pour atteindre à l'âge de 7 ans le chiffre définitif de 300 millions (49).

Cette immaturité pulmonaire explique les constantes très faibles qui caractérisent la fonction respiratoire du prématuré :

- Le volume courant correspond au volume d'air mobilisé au cours d'un mouvement respiratoire normal ; c'est une fonction linéaire du poids et, est égal à 5 ml à 1000 g, 9 ml à 1250 g, 16 ml à 1750 g, 25 ml à 2500 g.
- Le débit ventilatoire minute oscille, selon l'âge gestationnel entre 200 et 600 ml puisqu'il correspond au volume courant que multiplie la fréquence.
- La capacité vitale, quantité maximum d'air mobilisé en un seul mouvement ventilatoire est de calcul difficile chez le prématuré. Elle a été évaluée entre 20 et 80 ml.
- La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), quant à elle, s'installe avec un certain retard après la naissance, et restera constamment basse pendant les premières semaines de vie. Elle correspond comme on le sait à la somme du volume de réserve expiratoire et du volume résiduel. C'est le volume d'air qui demeure à

l'intérieur du poumon à la suite d'une expiration normale. Cette faible CRF est due, principalement, à l'insuffisance de la synthèse de surfactant par les cellules de type II ; elle est responsable d'une compliance beaucoup plus basse chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme. Aussi, pour assurer la mécanique respiratoire, l'énergie nécessaire sera d'autant plus importante, atteignant 5 % du métabolisme de base au cours de la première semaine (135).

Paradoxalement, le prématuré doit donc dépenser plus d'énergie pour une respiration moins efficace.

En outre, hormis ses conséquences néfastes sur les résistances pulmonaires, la CRF basse du prématuré a l'inconvénient de diminuer la durée des échanges gazeux au niveau de la membrane alvéolo-capillaire, ne facilitant pas ainsi l'hématose.

3 - La régulation de la fonction respiratoire.

L'ensemble centres respiratoires-poumons est sous la dépendance de nombreuses afférences nerveuses ; ce sont elles qui sont responsables de la régulation de la respiration. Les stimuli qu'elles véhiculent prennent naissance au niveau des différents récepteurs.

3-1. Les mécano-récepteurs pulmonaires

Ils sont au nombre de trois (19) (9) (102) (60).

- Les récepteurs sensibles à l'étirement (Pulmonary stretch receptors)

Situés dans les bronchioles terminales, ils sont sensibles au volume d'air intrapulmonaire. Ils engendrent des influx provoquant une diminution de l'activité inspiratoire et un allongement du temps expiratoire.

- Les récepteurs irritants (Irritant receptors) (122)

Situés également entre les cellules épithéliales des bronchioles, ils ont, à l'opposé, un rôle stimulant sur l'inspiration et sont stimulés par des agents chimiques, l'histamine par exemple.

- Les récepteurs de type "J" (Juxtapulmonary receptors)

Situés dans la paroi des capillaires pulmonaires, ils sont sensibles à la pression intra-capillaire et ont un rôle stimulant sur l'activité inspiratoire.

Les deux premiers types de récepteurs sont à l'origine des réflexes d'inflation et de déflation d'HERING et BREUER (53).

. Chez le lapin, si en inspiration, on occlue la canule trachéale, l'inspiration s'arrête et l'expiration se déclenche, c'est le réflexe d'inflation.

. Par contre, avec le même montage expérimental, si on vide le poumon de son air, on déclenche une inspiration, c'est le réflexe de déflation (114).

. Donc l'inspiration appelle l'expiration et vice versa.

. On ne connaît pas encore l'importance exacte de ces deux réflexes dans la physiologie respiratoire du prématuré.

Ils semblent jouer un rôle important chez le nouveau-né, mais leur activité diminue progressivement chez l'enfant, pour disparaître chez l'adulte.

En effet, dès les premières années de la vie, ce sont les mécano-récepteurs des muscles intercostaux qui prennent le relais des mécano-récepteurs bronchiques pour diminuer l'amplitude des mouvements de la cage thoracique.

Chez le prématuré, les mécano-récepteurs, situés dans les fibres Gamma des muscles striés, étant immatures, la cage thoracique serait par trop déformable s'il n'y avait pas un autre frein à son ampliation ; ce sont donc les récepteurs bronchiques qui sont alors actifs, donnant toute leur importance aux réflexes d'HERING et BREUER.

3-2. Les stimuli humoraux chimiques

Ils agissent à deux niveaux, sur les chémorécepteurs périphériques et centraux.

• Les chémorécepteurs centraux bulbo-protubérantiels

Ces chémorécepteurs sont distincts des centres respiratoires, mais en connection directe avec eux par l'intermédiaire de neuromédiateurs. (19)

Ils sont sous l'influence de trois stimuli humoraux :

- La pression artérielle en CO_2 (Pa CO_2).
- La pression artérielle en O_2 (Pa O_2).
- Le pH.

En fait, ce sont plus les variations de la Pa CO_2 et du pH que celles de la Pa O_2 , qui prédominent au niveau central.

En effet, il a été démontré que, sur un tronc cérébral isolé, l'hypercapnie et l'acidose activent les centres respiratoires, alors que l'hypoxie, non seulement ne les stimulent pas, mais les dépriment (142).

• Les chémorécepteurs périphériques

Ils sont situés dans le sinus carotidien et dans la concavité de la crosse aortique. Pour eux, l'hypoxie et l'hypercapnie ont un rôle stimulant (122) mais l'acidose n'agit qu'au niveau des chémorécepteurs du sinus carotidien (121). Ces influx nerveux afférents sont véhiculés de ces zones réflexogènes vers les centres respiratoires par les nerfs de HERING cheminant par la IXème paire, et les nerfs de LUDWIG-CYON empruntant la Xème paire.

3-3. La pression artérielle

Elle met en jeu les barorécepteurs situés dans la paroi vasculaire au niveau du sinus carotidien et de la concavité de la crosse aortique.

Une augmentation de la tension artérielle peut provoquer une apnée, une hypotension favorise la polypnée.

L'intervention de ces barorécepteurs reste de toute façon secondaire pour la fonction respiratoire.

3-4. D'autres stimuli peuvent intervenir dans cette régulation.

- HARRISSON en 1932 a observé que la mobilisation articulaire active ou passive et l'activité musculaire stimulaient les centres respiratoires, donc la ventilation pulmonaire, par l'intermédiaire d'influx nerveux. Ces influx naissent de récepteurs

sensibles à la distension et situés dans les fibres γ des muscles striés, dans les tendons ou les articulations.

- Il existe également des réflexes à point de départ muqueux et viscéraux. La succion (147), la stimulation pharyngée, la rotation de la tête (128) peuvent modifier la fonction respiratoire centrale.
- Au niveau du larynx, on trouve des récepteurs sensibles aux stimuli chimiques. Une étude chez le mouton nouveau-né a prouvé que l'ingestion de glucose et d'eau ou de lait de vache pouvait déclencher une apnée, alors que le sérum physiologique ou le lait de mouton ne modifiaient en rien la respiration (80) (20).
- Les variations thermiques agissent elles aussi ; le froid est générateur de réactions inspiratoires (67).
- Enfin, comme les centres bulbo-protubérantiels reçoivent des afférences des zones corticales et sous-corticales, le sommeil, les émotions, la phonation peuvent aussi moduler la fonction respiratoire (67).

Connaissant le schéma général de la physiologie, nous allons maintenant tenter d'expliquer l'irrégularité de la fonction respiratoire du prématuré.

III - Physiopathologie des apnées du prématuré.

Ce problème est loin d'être parfaitement résolu. Il semble, en fait, qu'il n'existe pas d'explication unique, mais un ensemble de causes favorisantes dont deux sont prédominantes : l'immaturité anatomique et la réponse anormale aux stimuli humoraux, les autres étant contingentes.

1 - L'immaturité anatomique.

A l'immaturité des poumons et des centres nerveux respiratoires envisagée auparavant, s'ajoutent une faiblesse des muscles respiratoires, qui s'épuisent rapidement, et un inachèvement de l'appareil cardio-vasculaire, permettant la création de shunts droit-gauche ; ces shunts sont aussi favorisés par une hypertension artérielle pulmonaire, fréquente chez le prématuré.

De même, le pouvoir sécréteur en neuromédiateur du système nerveux central est encore insuffisant. KATTWINKEL (69), en dosant les catécholamines urinaires, a pu démontrer que le déficit sécrétoire est plus important chez le prématuré apnéique que chez le non apnéique.

2 - Réponse anormale aux stimuli humoraux.

2-1. Réponse à l'hypercapnie

Le prématuré, dont les chémorécepteurs sensibles à la Pa CO_2 sont encore peu développés, réagit souvent mal à l'hypercapnie (73) (134) et plus spécialement le prématuré apnéique, comme l'a démontré RIGATTO (116).

La figure n° 1, empruntée à cet auteur, montre en effet l'importance de cette insensibilité à l'hypercapnie dans l'apparition des pauses : si l'on compare les

deux tracés A et C, on peut constater que, pour doubler le volume ventilatoire pulmonaire, il faut que la $Pa\ CO_2$, chez le prématuré eupnéique, passe de 32 à 37 mm de mercure, alors que chez le prématuré apnéique, elle doit s'élever de 40 à 50 mm.

A titre de comparaison, les tracés du nouveau-né à terme et de l'adulte ont été figurés.

2-2. Réponse à l'hypoxie.

L'hypercapnie n'étant pas un bon stimulus des centres respiratoires du prématuré apnéique, l'hypoxie doit donc être considérée comme le stimulus humoral prédominant.

Ainsi, il a été prouvé que les chémorécepteurs sensibles aux modifications de la $Pa\ O_2$ se différencient très précocement chez le fœtus, bien avant les chémorécepteurs sensibles aux variations de la $Pa\ CO_2$ (25) (26) (33) (74) (115) alors que pendant longtemps on avait admis le contraire (LEVINE en 1942 - CROSS en 1952).

Une preuve de cette différenciation précoce est fournie par KRAUSS (74) qui étudia la réponse ventilatoire à une hyperoxie de 100 % de 39 enfants de 800 à 4140 g et d'âge réel compris entre 28 semaines et le terme :

Sur la figure n° 2, nous observons une diminution franche de l'activité ventilatoire en présence de 100 % et même de 50 % d'oxygène, prouvant la sensibilité des chémorécepteurs aux variations même faibles d'oxygène, aussi bien chez les enfants de 38 semaines que chez ceux de moins de 34 semaines ; on note de surcroît que plus l'âge gestationnel est bas, plus cette réponse est marquée ; cela est certainement dû à l'immaturité des centres respiratoires et des chémorécepteurs sensibles à la $Pa\ CO_2$.

De plus, cette réponse étant aussi plus nette à dix jours de vie qu'à la naissance, cette expérience dénote que la maturation des chémorécepteurs sensibles à la $Pa\ O_2$ reste en pleine élaboration chez le prématuré.

Malheureusement, la réaction du prématuré diffère de celle du nouveau-né à terme (26) (117) : sous hypoxie, après une brève augmentation de la ventilation, s'installe une respiration périodique puis une véritable dépression respiratoire pouvant aboutir à une apnée.

Pour tenter d'expliquer ce phénomène paradoxal, propre au prématuré, on a étudié le comportement de l'animal adulte face à l'hypoxie, après administration d' α bloquants (40). Une réaction comparable à celle de l'enfant hypoxique s'est alors manifestée.

Or, le prématuré apnéique ayant un taux anormalement bas de catécholamines urinaires, il est logique de penser que, chez le nouveau-né à terme, la réponse physiologique à l'hypoxie passe par une sécrétion d'Adrénaline et de Noradrénaline. Cette sécrétion provoque une hypertension artérielle qui permet le maintien d'une oxygénation correcte des centres respiratoires, grâce à une augmentation du débit sanguin cérébral.

Chez le prématuré, dont le pouvoir de sécrétion en Adrénaline et en Noradrénaline est faible (69), cette correction ne se produit pas ; l'hypoxie déprime alors les centres respiratoires, d'où l'évolution en trois temps décrite plus haut. L'action centrale dépressive de l'hypoxie, annule donc progressivement son action stimulante sur les chémorécepteurs périphériques.

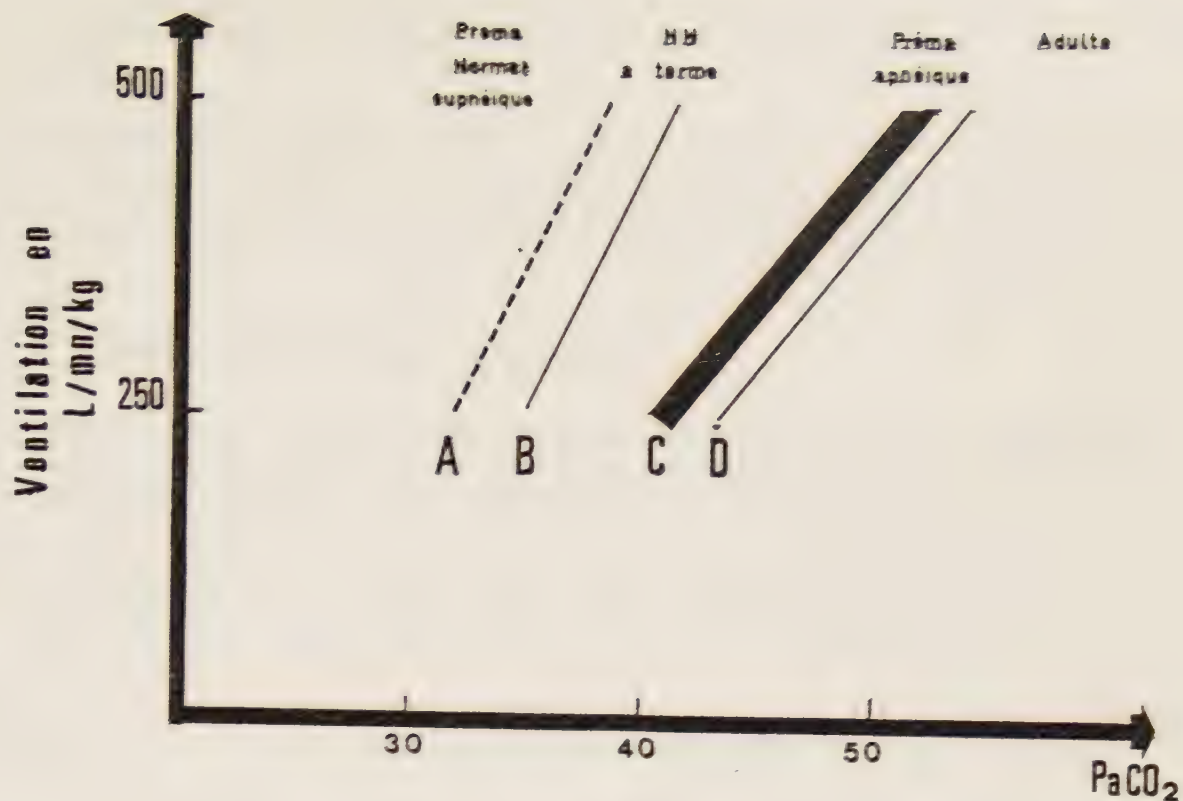
Légende figure n° 1 empruntée à RIGATTO.

Pour doubler son volume ventilatoire, le prématuré apnéique (Droite C) doit être exposé à une $Pa\ CO_2$ de 50 alors qu'une simple augmentation de 32 à 37 mm suffit au prématuré eupnéique (Droite A) pour que l'on constate le même accroissement.

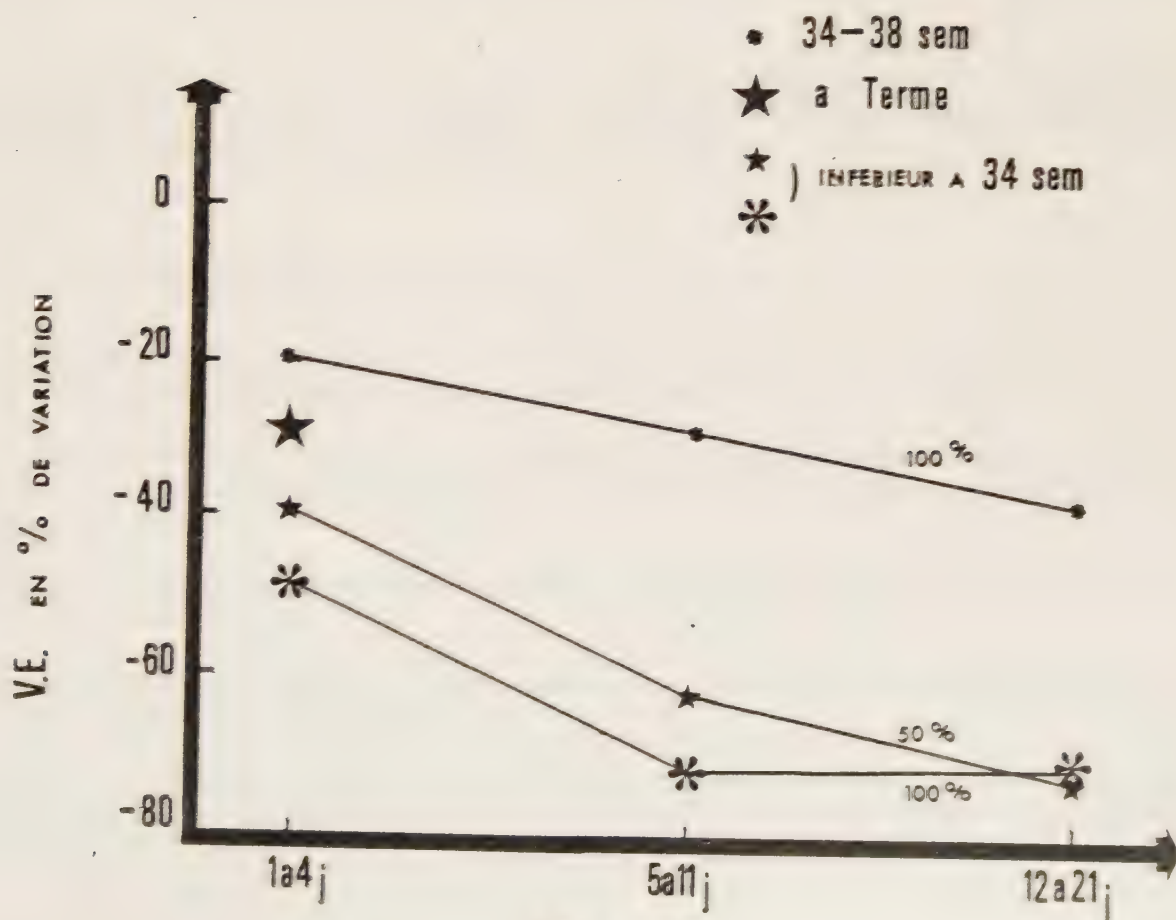
Légende figure n° 2

Durant les premiers jours de vie, sous 100 % d' O_2 , l'activité ventilatoire diminue de 20 % à 30 % chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré de 34 - 38 semaines. Chez le prématuré de moins de 34 semaines, elle diminue de 50 % sous une $Fi\ O_2$ de 100 % et de 40 % sous une $Fi\ O_2$ de 50 % prouvant l'efficacité des chémorécepteurs sensibles à la $Pa\ O_2$, même chez le prématuré très immature.

Lorsque l'enfant grandit, cette sensibilité à l'hyperoxie augmente rappelant malgré tout que la maturation de ces chémorécepteurs n'était pas complète à la naissance.



- fig n° 1 -



- fig n° 2 -



En réalité, cette théorie ne semble pas tout à fait satisfaisante, puisque, depuis, on a démontré que la tension artérielle ne variait pas chez le prématuré hypoxique (133).

Il est possible que tout simplement cette réponse paradoxale soit due à l'immaturité des centres bulbo-protubérantiels qui les rend plus vulnérables à l'hypoxie, ou à l'immaturité de l'effecteur pulmonaire qui, face à une stimulation centrale normale, ne peut augmenter ses capacités de ventilation (32).

3 - Facteurs responsables de l'hypoxie.

Quelle que soit l'explication de cette réponse inadaptée du prématuré au manque d'oxygène, on conçoit que tous les facteurs responsables d'une baisse de la $Pa O_2$ soient en fait des facteurs favorisant les apnées :

- 1) C'est le cas de la pathologie pulmonaire et en particulier de la Maladie des Membranes Hyalines qui peut entraîner des pauses respiratoires. De même l'apnée appelle l'apnée par l'hypoxie qu'elle engendre (46).
- 2) A un moindre degré, on peut citer l'hémoglobine foetale, moins avide d'oxygène que l'hémoglobine A_2 , rendant encore plus précaire l'hématose chez le prématuré.
- 3) La fréquence des shunts droit-gauche qui sont responsables d'une désaturation du sang artériel.
- 4) Le faible calibre des voies aériennes supérieures qui ne facilite pas non plus le rapport ventilation/perfusion (131).

Donc la diminution de la sensibilité à l'hypercapnie et la réponse paradoxale à l'hypoxie sont les deux éléments favorisant les plus souvent mis en cause pour expliquer les apnées du prématuré.

4 - Autres facteurs déclenchants.

Les différences afférences nerveuses, que nous avons citées dans le rappel physiologique, peuvent aussi provoquer des apnées.

Ces afférences réflexes sont annexes d'ordinaire, mais du fait de l'immaturité et de la fragilité des centres du prématuré, leur influence peut être prédominante. Ainsi :

- La faible motilité du prématuré supprime le stimulus musculaire, tendineux et articulaire activateur.
- La rotation permanente de la tête, modifiant l'activité des récepteurs pharyngés est aussi un élément favorisant.
- De même, les centres immatures sont très sensibles à certaines afférences réflexes créées, par exemple, par la flexion de la nuque lors d'une ponction lombaire ou sous-occipitale (141).

- Lors d'une ventilation à "l'Ambu", deux manoeuvres responsables d'apnées sont à éviter :
 - L'appui inopiné sur le larynx lors de l'application du masque sur le visage.
 - La bascule du maxillaire inférieur en arrière, provoquant une glossoptose et augmentant ainsi le risque d'apnée-réflexe (129).
 - L'alimentation n'intervient pas par sa composition puisqu'elle est la même pour tous dans un même service. De toute façon, le fait d'alimenter un prématuré avec du lait féminin, du lait de vache ou de l'eau, ne change pas sa réponse à une diminution de la Pa CO₂ (148).
 - Par contre, l'incidence des repas est réelle (105). Une étude de la Pa O₂ à 5, 10, 20, 30 et 40 minutes d'un repas, a été effectuée chez des prématurés de 15 jours ayant présenté des petits problèmes pulmonaires durant les trois premiers jours de vie (retard de résorption - petite inhalation).
La Pa O₂ baisse d'une façon significative à 5, 10 et 20 minutes pour revenir à une valeur normale à la trentième minute .
- Durant les vingt premières minutes d'hypoxie, la fréquence des apnées est accrue chez ces enfants, alors que le pH, le pouls et la tension sont normaux (148).
- Cela confirme donc l'effet favorisant de l'hypoxie sur les pauses .
- Il semble que le remplissage gastrique qui provoque une augmentation de la pression intra-thoracique, et donc une diminution de la CRF, soit à l'origine de cette hypoxie.
- Il faut noter cependant que, chez des enfants sans passé pulmonaire, une étude semblable a été faite par YU (149) qui ne constate pour eux aucune modification de la Pa O₂.
- Les variations de la température ambiante peuvent aussi modifier la fonction respiratoire.
Notamment, si la température d'une couveuse augmente rapidement par accident, ou si elle est en permanence trop élevée, des apnées peuvent s'observer (107).
 - Les afférences corticales interviennent aussi.
Ainsi les convulsions ou les hémorragies intra-ventriculaires, pour ne citer qu'elles, peuvent elles être génératrices d'apnées.
De même, l'absence de différenciation des stades du sommeil, dûe, en grande partie, à une sécrétion insuffisante de catécholamines représente un facteur cortical supplémentaire, chez les prématurés.
 - Dans la longue liste des afférences réflexes, seuls les barorécepteurs ne paraissent pas être à l'origine de pauses . D'après une étude en continu de la Tension Artérielle et du pouls chez 8 prématurés apnéiques (52), aucune modification tensionnelle ou pulsative ne précède le début des pauses.
 - Enfin, l'absorption de thé ou de café, par la mère en fin de grossesse, semble intervenir sur le déclenchement des pauses vers le deuxième ou troisième jour de vie (104). En effet, lors de nos dosages systématiques faits sur le sang du cordon, nous avons constaté la présence de caféine et de Théophylline, en quantités notables, du fait d'un passage transplacentaire. Par là, on peut expliquer la survenue fréquente des pauses seulement au deuxième ou troisième jour après disparition de l'organisme du nouveau-né de la caféine ou de la Théophylline d'origine maternelle. Le phénomène de rebond consécutif à cette disparition, favoriserait l'apparition des pauses.

Légende figure n° 3

Schéma résumant les différents facteurs responsables d'apnée chez le prématuré.

HYPOGLYCEMIE
HYPOCALCEMIE
CONVULSION
MENINGITE
H.I.V.

STADE DU SOMMEIL
NON INDIVIDUALISE

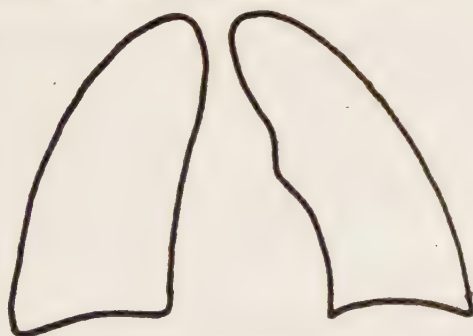
SHUNT D-G
Hb FOETALE
VAS de PETITES DIMENSIONS

REACTION PARADOXALE
à L'HYPOXIE

FAIBLE SENSIBILITE
à L'HYPERCAPNIE

IMMATURITE DES
CENTRES

PATHOLOGIE PULMONAIRE



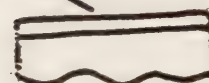
IMMATURITE PULMONAIRE



IMMOBILITE du
PREMATURE



REFLEXES PHARYNGES et
LARYNGES



REFLEXE
CUTANE

- fig n°3 -

Il sera donc intéressant, dans l'avenir, d'interroger les mères de prématurés apnéiques sur leurs habitudes alimentaires en fin de gestation.

En définitive, l'ensemble des facteurs favorisant que nous venons de voir, à savoir l'immaturation anatomique, la réponse anormale aux stimuli humoraux et les afférences réflexes, est impliqué à des degrés divers dans la physiopathologie des pauses respiratoires. Ils sont résumés sur la figure n° 3 qui concrétise leur diversité et fait apparaître les étiologies des pauses respiratoires secondaires.

Envisageons maintenant le rappel sur la théophylline.

oOo

/RAPPEL SUR LA THEOPHYLLINE/

PLAN

I - Etude physico-chimique

II - Propriétés pharmacologiques

1 - *Le système nerveux central.*

1-1. Le cortex.

1-2. Le bulbe et la moelle.

2 - *Le système cardio-vasculaire.*

2-1. Action sur le coeur.

2-2. Action sur les vaisseaux.

2-3. Action sur la circulation centrale.

2-4. Action sur les vaisseaux coronaires.

2-5. Action sur la tension artérielle.

3 - *Action sur les muscles lisses.*

4 - *Action sur les muscles squelettiques.*

5 - *Action diurétique.*

6 - *Action sur les sécrétions gastriques et salivaires.*

7 - *Action sur la coagulation.*

8 - *Action sur le métabolisme.*

9 - *Action sur les mutations chromosomiques.*

III - Métabolisme de la Théophylline

IV - Mode d'action.

RAPPELS SUR LA THÉOPHYLLINE

La Théophylline fait partie des stimulants du système nerveux central (118). C'est une base xanthique, au même titre que la caféine et la Théobromine. Ces trois alcaloïdes sont présents à l'état naturel dans de nombreuses plantes et notamment :

- le café et le maté contiennent de la caféine
- le thé de la Théophylline et de la caféine
- le cacao de la caféine et de la Théobromine.

C'est KASSEL qui est à l'origine de sa découverte dans les feuilles de thé en 1888.

I - Etude physico-chimique.

Il s'agit d'une xanthine méthylée : la 1-3 diméthyl xanthine de formule voisine de celle des purines et de l'acide urique (figure n° 4).

Sa synthèse est actuellement réalisée à partir de la diméthyl 1-3 Immino Dioxy 2-6 pyrimidine ou directement à partir de la caféine.

Elle se présente sous forme de cristaux incolores et inodores, de saveur légèrement amère.

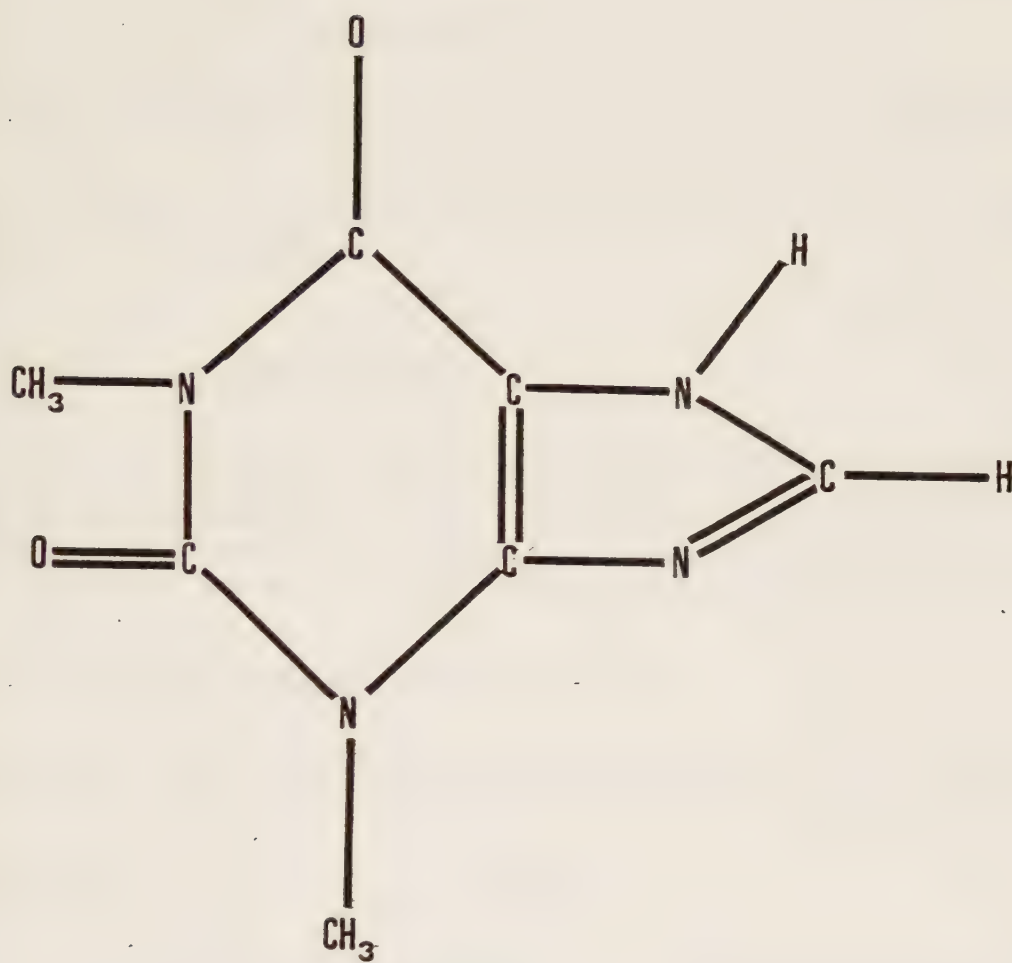
Sa solubilité est faible. C'est un monoacide faible, donc plus soluble dans les milieux aqueux alcalins.

II - Propriétés pharmacologiques.

1 - Le système nerveux central.

1-1. Le cortex

La Théophylline stimule l'ensemble du cortex. Sa principale action est d'entraîner une activité cérébrale plus rapide et plus fine. Elle diminue la sensation de fatigue. Elle augmente la sensibilité centrale aux différents stimuli ainsi que l'activité motrice ce qui peut la rendre responsable de convulsions (16) (150).



FORMULE DE LA THEOPHYLLINE

- fig n° 4 -

1-2. Le bulbe et la moelle

Elle stimule tous les centres bulbaires et favorise l'arc réflexe médullaire.

2 - Le système cardio-vasculaire.

2-1. Action sur le coeur

Elle stimule directement le myocarde en augmentant sa force de contraction et son rythme ; mais la tachycardie reste modérée car elle active également le centre vagal bulbaire.

Elle peut engendrer une arythmie et des extra-systoles.

De toute façon, même avec un rythme cardiaque stable, elle favorise le fonctionnement du coeur en facilitant son remplissage en diastole en augmentant la pression télédiastolique et diminuant la pression veineuse d'amont.

On peut noter qu'elle potentialise l'action du glucagon sur le myocarde et qu'elle renforce indirectement son action tonicardiaque par une augmentation de la sécrétion des catécholamines.

2-2. Action sur les vaisseaux

Par son action directe sur la musculature lisse, elle dilate la plupart des vaisseaux de l'organisme. En outre, elle est vasoconstrictrice par son action bulbaire sur les centres vasomoteurs. Mais en définitive, l'action périphérique prédomine. Cette dernière, couplée à l'action tonicardiaque, favorise les débits sanguins locaux. Son action vasodilatatrice est très éphémère.

2-3. Action sur la circulation centrale

A l'inverse de la propriété précédente, la Théophylline augmente la résistance des vaisseaux intra-crâniens et diminue ainsi la circulation intra-cérébrale.

2-4. Action sur les vaisseaux coronaires

Elle entraîne une vasodilatation de ces vaisseaux. Mais, à cause de son effet tonicardiaque, son emploi dans les coronaropathies reste très controversé.

2-5. Action sur la tension artérielle

Son impact sur les centres bulbaires vasomoteurs et sur le coeur la rend hypertensive ; mais comme elle stimule le centre bulbaire vagal et qu'elle provoque une vasodilatation périphérique, elle s'avère donc aussi hypotensive.

De ces deux actions antagonistes résulte une très légère hausse de la tension artérielle, non significative.

Cependant, pour certains auteurs, une baisse appréciable de la pression apparaît dans l'artère pulmonaire et dans l'oreillette droite sous théophylline (25).

3 - Action sur les muscles lisses.

Comme on le sait depuis longtemps, elle augmente le diamètre bronchique et elle lève le spasme des voies biliaires.

De même, une faible concentration de théophylline augmente le péristaltisme d'un tube digestif isolé (112), alors qu'une forte concentration le diminue.

Chez l'homme, l'injection intra-veineuse de Théophylline est suivie le plus souvent d'une baisse du péristaltisme.

4 - Action sur les muscles squelettiques.

Elle augmente la force de contraction d'un muscle strié isolé et améliore la résistance à la fatigue.

Il est possible que ces actions soient dûes à une augmentation de la libération locale d'Acétylcholine.

5 - Action diurétique.

L'accroissement de la diurèse sous Théophylline est effective mais éphémère (100). Cette action diurétique est due soit à l'élévation du flux plasmatique rénal, soit à une action directe sur le tubule rénal, par inhibition de la réabsorption de Chlorure de Sodium et de potassium.

Elle favorise également l'apparition d'une protéinurie (127).

6 - Action sur les sécrétions gastriques et salivaires.

Elle augmente l'acidité gastrique et la sécrétion de pepsine. A forte dose, supratherapeutique, elle provoque des ulcères expérimentaux.

Elle favorise la sécrétion salivaire.

7 - Action sur la coagulation.

Sous théophylline on constate :

- une diminution du temps de coagulation ;
- une augmentation du facteur V et du facteur II lorsqu'ils sont anormalement bas.

8 - Action sur le métabolisme.

Plusieurs actions ont été rapportées à la Théophylline :

- augmentation du métabolisme de base, surtout entre la 1ère et la 3ème heure qui suivent une prise.
- diminution de la synthèse de l'urée hépatique.

- augmentation de la lipolyse (14) ;
- de la glycogénolyse ;
- de la glycogénogénèse.

9 - Action sur les mutations chromosomiques.

Cette propriété a été étudiée surtout pour la caféine (OSTERTAG - 1965). A très forte dose, elle peut provoquer des cassures chromosomiques chez certains micro-organismes. Chez l'homme, cette notion est actuellement controversée.

III - Métabolisme de la Théophylline.

Il s'agit d'une question difficile qui n'est pas encore parfaitement élucidée.

La Théophylline est catabolisée par le foie et ses métabolites sont éliminés par le rein, mais les enzymes de la dégradation ne sont pas encore connus.

Chez l'adulte et le grand enfant, les métabolites urinaires sont au nombre de trois :

- l'acide diméthyl 1-3 urique (31)
- la méthyl-3-xanthine (104)
- l'acide méthyl-1-urique (104).

Une étude de THOMPSON (136) effectuée chez deux adultes, par chromatographie en phase liquide, permet de préciser le pourcentage de ces différents métabolites dans les urines.

- On retrouve :
- 70 à 75 % d'acide diméthyl 1-3 urique
 - 15 à 20 % d'acide méthyl urique
 - 7 à 10 % de méthyl-3-xanthine.

Dans le sang, ce dernier métabolite a pu être dosé et sa concentration correspond au quart de la concentration plasmatique en Théophylline.

Classiquement, chez l'adulte, on doit retenir que la demi-vie de ce médicament est de 6 heures $\pm$ 1,5, et que la fraction liée aux protéines est de 60 %.

Il faut savoir d'autre part, que la Théophylline passe en quantité appréciable dans le lait maternel.

Enfin, sa distribution dans l'organisme répond au principe du modèle à double compartiment ouvert comprenant un compartiment central et un compartiment périphérique (85).

IV - Mode d'action

La Théophylline agit directement au niveau du métabolisme cellulaire, sur la dégradation du 3'5' AMP cyclique en 5'AMP (27). Cette réaction est sous la dépendance de la Phosphodiesterase. La Théophylline, inhibiteur compétitif de cet enzyme, permet donc une préservation du 3'5' AMP cyclique intra-cellulaire. Il existe donc une intrication étroite entre son action et celle des catécholamines qui favorisent l'action de l'Adénylcyclase permettant la transformation de l'ATP en 3'5' AMP cyclique.

Ce mode d'action cellulaire a été démontré au niveau du coeur et du cerveau (127).

Mais MIZON (95), en comparant les activités pharmacologiques et le pouvoir inhibiteur des dérivés de la Théophylline vis à vis de la phosphodiesterase, constate que certains dérivés, comme la diéthylaminoéthyl Théophylline, sont plus actifs en tant qu'analeptiques respiratoires, que la Théophylline, alors que leur activité antiphosphodiesterasique est inférieure. Il prouve même que l'Iodophylline n'a aucune action in vitro sur la phosphodiesterase. Il existerait donc une dissociation possible entre l'effet analytique respiratoire et l'activité anti-phosphodiesterase ; les propriétés médicamenteuses ne sont donc pas dûes uniquement à ce pouvoir inhibiteur.

Par exemple, au niveau du muscle, on a démontré que la Théophylline intervenait en augmentant la libération du calcium ionisé par le réticulum endoplasmique (21).

D'autres auteurs, avancent, comme mode d'action, l'antagonisme de la Théophylline vis à vis des prostaglandines (88).

Il n'existe donc pas un mode d'action unique, l'inhibition de la phosphodiesterase spécifique des nucléotides cycliques, reste, malgré tout, à l'heure actuelle, le plus largement admis.

INTRODUCTION A L'ETUDE PERSONNELLE

Depuis quatre ans, plusieurs auteurs se sont déjà intéressés aux problèmes que soulève l'utilisation de la Théophylline dans le traitement des apnées du prématuré.

Dans ce chapitre, nous allons relater notre propre expérience de ce traitement après deux ans d'application.
Ce travail comprend deux parties :

1) L'étude clinique

Elle a consisté à comparer dans le service de néonatalogie du Professeur BETHENOD, l'évolution de 24 prématurés répartis en deux groupes.

Douze de ces prématurés, hospitalisés entre Août 1973 et Août 1975, pour des apnées idiopathiques, n'ont pas bénéficié alors du traitement théophyllinique.

Les douze autres, hospitalisés entre Août 1975 et Août 1977, ont reçu par contre de la Théophylline.

2) L'étude pharmacologique

Elle ne fut entreprise qu'à partir de Janvier 1977, car elle a nécessité la mise au point du dosage plasmatique de la Théophylline dans le laboratoire de Biologie de l'hôpital Debrousse dirigé par le Professeur COTTE.

Il fallait, d'autre part, regrouper un nombre suffisant d'enfants, c'est pourquoi cette étude fut effectuée conjointement dans trois services différents, ceux des professeurs BETHENOD, GILLY et FREYCON.

Dans ces trois services, les conditions d'hospitalisation, de soins, de traitement et de surveillance, étant comparables, des protocoles de traitement identiques purent être adoptés.

Envisageons donc dans un premier temps l'étude clinique.

ETUDE CLINIQUE

Après avoir exposé les modalités d'étude et résumé succinctement les dossiers de nos deux groupes de prématurés, nous donnerons nos résultats comparatifs ainsi que les différents enseignements à tirer après deux années d'utilisation de cette nouvelle thérapeutique.

Nous envisagerons ensuite les effets secondaires théoriquement possibles et ceux que nous avons réellement observés, tout en restant réservé sur les effets à long terme que, seul, un recul supplémentaire permettra de préciser.

ETUDE CLINIQUE

PLAN

I - Efficacité thérapeutique de la Théophylline sur les apnées.

- 1 - *Matériel et Méthode.*
- 2 - *Présentation des observations.*
- 3 - *Résultats.*
- 4 - *Discussion et commentaires.*
 - 4-1. Incidence des apnées idiopathiques chez le prématuré.
 - 4-2. Nombre de pauses par jour.
 - 4-3. Efficacité de la Théophylline.
 - 4-4. Indications de la Théophylline dans les protocoles de débranchement.
 - 4-5. Inefficacité de la Théophylline sur les pauses secondaires.
 - 4-6. Diminution franche de la durée des pauses.
 - 4-7. Temps de latence pour obtenir une bonne efficacité.
 - 4-8. Les accès de bradycardie prémonitoires d'apnées.
 - 4-9. A partir de quand doit-on commencer le traitement.
 - 4-10. Autres modalités thérapeutiques anti-apnéiques.
 - 4-11. Mode d'action de la Théophylline.

II - Les effets secondaires de la Théophylline.

- 1 - *Effets secondaires à long terme sur le système nerveux central.*
- 2 - *Effets secondaires sur la croissance.*
- 3 - *Effets secondaires sur le rythme cardiaque.*
- 4 - *Autres effets secondaires possibles.*
 - 4-1. La sphère digestive.
 - 4-2. Le système nerveux.
 - 4-3. L'appareil cardio-vasculaire.
 - 4-4. Le métabolisme.

I - Efficacité thérapeutique de la Théophylline sur les apnées.

1 - Matériel et Méthode.

Durant les quatre années de cette étude, 24 des prématurés hospitalisés dans le service du Professeur BETHENOD, ont présenté des apnées idiopathiques, c'est-à-dire des pauses respiratoires de plus de vingt secondes, ou des pauses plus ou moins longues, accompagnées de bradycardie ou de cyanose.

Les examens cliniques, biologiques et radiologiques ont naturellement permis d'éliminer dans tous ces cas, une origine métabolique, infectieuse, pulmonaire ou cérébrale. Tous les enfants ont bénéficié sensiblement des mêmes conditions d'élevage, compte tenu de la stabilité du personnel assurant le maintien des techniques de soins.

Dès son arrivée, le prématuré est placé dans un incubateur type "DRAEGER", puis mis sous monitoring cardio-respiratoire "THOMSON" si son état le nécessite.

Les enfants de moins de mille grammes posant le plus souvent des problèmes d'homéothermie, sont placés rapidement sous un tunnel de Plexigon ou entourés d'une feuille d'aluminium afin de diminuer la déperdition de chaleur.

En outre, on pose, à l'entrée, une sonde nasogastrique et on détermine la glycémie et la calcémie en microméthode.

A la sixième heure de vie, ils sont alimentés avec du lait féminin ; les moins de 1500 g par alimentation gastrique continue avec une pompe "SIGMAMOTOR", les plus de 1500 g en gavage discontinu.

La constatation de pauses doit aussitôt entraîner :

- l'arrêt de l'alimentation et la mise en place d'une perfusion tant qu'elles persistent.
- le placement sous monitoring si l'enfant ne l'était pas.
- le maintien d'une température constante dans la couveuse.
- une suroxygénation à 25 % dans l'enceinte, vérifiée par un oxymètre type BECKMAN.
- la pose d'une bande de gaze entourant le thorax du prématuré et accessible à l'extérieur de l'incubateur afin de le stimuler sans avoir à ouvrir la couveuse.
- un masque à ventilation placé près de l'enfant.

L'exploitation de ces 24 dossiers fut possible grâce aux observations précises du personnel soignant s'occupant de ces enfants. Chaque apnée fut soigneusement observée pendant toute sa durée, avec ses caractéristiques (cyanose ou bradycardie éventuelles), sa gravité (reprise spontanée de la respiration ou après stimulation, ou encore après ventilation au masque type "Ambu", avec ou sans massage cardiaque externe).

La Théophylline utilisée dans ce service, est préparée par la pharmacie de l'hôpital. Il s'agit d'une solution alcoolique à 20 % contenant 4 mg de produit actif par millilitre. Elle est administrée par voie orale à l'aide d'une sonde nasogastrique de gavage, avec une seringue graduée au dixième de millilitre. On prend soin de toujours purger la sonde avec 10 cc d'air pour éviter que la solution reste dans la sonde. L'intervalle entre deux prises est de six heures.

Durant les 19 premiers mois, la posologie fut très variable d'un enfant à l'autre, et la durée du traitement fut déterminée empiriquement pour chaque cas, en tenant compte de l'âge gestationnel et de l'état clinique de l'enfant.

En tenant compte de la diminution progressive en fin de traitement, la moyenne des doses administrées par enfant a varié de 0,7 à 1,7 mg/Kg/6 h.

En éliminant les échecs, la durée du traitement s'échelonne de 17 jours à 40 jours.

Depuis Janvier 1977, un protocole de traitement a pu être codifié ; nous le préciserons ultérieurement dans l'étude pharmacologique.

2 - Présentation des observations.

GROUPE I (prématurés n'ayant pas été traités par la Théophylline).

Observation n° 1 : CHA... Eddy (dossier n° 5688)

. né le 22/10/1974 à 17 h 45 après 27 semaines de gestation avec un poids de 1100 g, après une grossesse normale (III pare). 7 jours avant l'accouchement, une rupture prématurée des membranes avait nécessité la prescription à la mère d'antibiotiques et permis une prévention par le Betnesol.

. Accouchement sans incident. Apgar à 10.

. L'examen à l'entrée fut considéré comme normal et l'enfant ne fut laissé que 48 h sous antibiotiques car les prélèvements bactériologiques sont revenus stériles.

. Aucun problème jusqu'au 30/10/1974, soit jusqu'au 8ème jour de vie : L'enfant commence alors à faire des pauses sans bradycardie ni cyanose, repartant bien par simple stimulation (2 dans la soirée du 30/10). Mis sous 25 % d'O₂ avec 3 gouttes de Prethcamide (1) par jour, il présente encore 3 ou 4 pauses par jour pendant 7 jours, jamais inquiétantes ne nécessitant pas de ventilation au masque. Au 15ème jour, tout rentre dans l'ordre.

(1) MICORENE*

On arrête le Prethcamide et on maintient une suroxygénation à 25 % pendant 15 jours en continu, puis 4 jours en discontinu.

Observation n° 2 : COR... Christine (dossier n° 6256)

. Prématurée née le 9/7/1975 à 10 heures, à 33 semaines de gestation et pesant 1820 g.

. La grossesse et l'accouchement, mis à part une présentation en siège, se déroulèrent normalement. L'Apgar était à 10.

Au 3ème jour de vie l'enfant présente à l'hôpital d'Oyonnax des apnées à répétition (5 le 12 Juillet, dont une nécessitant une ventilation au masque). Transférée à Debrousse dans la nuit du 12 au 13/7/1975, on constate dans la matinée du 13, 2 pauses isolées sans bradycardie. A partir de midi, et durant 2 jours, on note une respiration périodique mais sans apnée, l'enfant récupère ensuite une fonction respiratoire parfaite. Il est alors confié de nouveau à son hôpital d'origine où il ne posera aucun problème particulier.

Observation n° 3 : DEC... Sylvia (dossier n° 4895)

. Née le 20/10/1973 à 17 h 45 à 27 semaines, pesant 800 g.

. L'accouchement se déroula normalement mais le liquide amniotique était teinté et le placenta nécrotique. Apgar coté à 8.

. L'examen clinique à l'entrée était bon. L'enfant fut mis sous antibiotiques étant donné les constatations faites à l'accouchement. Les prélèvements isolèrent une *Listeria monocytogène* dans le pharynx et la coproculture. Aucune manifestation septicémique pulmonaire ou neurologique ne fut notée. L'antibiothérapie fut tout de même poursuivie. L'évolution fut très satisfaisante jusqu'au 29/10 à 18 h 30, soit au 9ème jour de vie, date de la première apnée nécessitant une ventilation au masque, à 19 h 30 une deuxième pause justifie son transfert dans l'unité de réanimation. Les trois jours suivants, l'enfant fait en moyenne 4 pauses par jour avec bradycardie, réclamant une ventilation au masque et un massage cardiaque externe.

Le 2/11 : amélioration de l'état clinique et transfert dans l'unité d'élevage.

Le 3/11 : à nouveau 3 apnées sévères, le 4/11 et le 5/11 : 2 pauses isolées.

Dans la journée du 6/11, nouvelle aggravation : 7 pauses enregistrées.

Puis le 7 et le 8/11 : une seule pause par jour.

Le 9/11, dès le début de la matinée, pauses à répétition justifiant une ventilation au masque quasi-permanente, s'achevant avec le décès de l'enfant à 12 h 30.

. L'autopsie ne révéla rien d'anormal. Les prélèvements bactériologiques étaient stériles.

. L'enfant avait été mis au Prethcamide : 4 gouttes par jour à partir du 2/11, sans succès.

Observation n° 4 : FAB... Blandine (dossier n° 5814)

. Née le 3 Décembre 1974 à 3 h, après une grossesse et un accouchement normal, à 26 semaines de gestation, pesant 720 g.

. Adressée en réanimation du fait de l'existence d'une petite polypnée, l'examen à l'entrée est en réalité très satisfaisant et l'enfant dirigé vers le service de prématurés.

. Le 18/12 à 23 h 30, à la 68ème heure de vie apparaît une première pause, isolée, sans bradycardie. On commence alors une suroxygénation à 25 % et un traitement au Prethcamide (4 gouttes par jour). Malgré cela, l'enfant continue de présenter une ou deux pauses par jour du 19 Décembre au 4 Janvier, accompagnées d'une bradycardie franche nécessitant chaque fois une ventilation au masque. A partir du 4/1, le nombre d'apnée s'accroît (en moyenne 4 par jour) et le décès survient le 31/1 au décours de l'une d'elles après 6 semaines d'évolution.

. L'autopsie pratiquée ne révèle rien d'anormal.

Observation n° 5 : GRI... Karine (dossier n° 5737)

. Née le 8/11/1974 à 16 h 20 après 35 semaines de gestation.

. Son poids de naissance est de 2160 g.

Il s'agissait d'une première grossesse de déroulement normal ; on relève seulement une rupture prématurée des membranes de 64 heures mais le liquide amniotique était normal.

Une double circulaire serrée du cordon explique l'Apgar à 1.

L'enfant fut intubé et ventilé sous 100 % d'oxygène, et récupéra rapidement .

L'Apgar était à 10 à 10 minutes justifiant la détubation.

. Aucun problème respiratoire durant les cinq premiers jours mais l'apparition d'un ictère avec une bilirubine à 21,4 mg motive son transfert dans le service pour une exsanguino-transfusion.

. A l'entrée, le 13 Novembre, à 5 jours de vie, on constate très rapidement des petites pauses isolées, cédant par stimulation cutanée et 25 % d'oxygène dans la couveuse.

Ces épisodes (4 par jour), se répètent le 14 et le 15 jusqu'à 16 h, puis tout rentre dans l'ordre.

. Donc après 48 heures d'évolution, aucune récurrence d'apnée n'était notée et l'élevage de ce prématuré se déroula ensuite sans problème.

Observation n° 6 : GUM... Isabelle (n° 4775)

. Née le 19/7/1973 à 22 heures, pesant 940 g, à 27 semaines. La prématurité était consécutive à une béance de l'isthme.

Accouchement normal. Apgar à 8 à 1', à 10 à 5'.

. Adressée à 4 heures de vie, elle présentait alors une petite détresse respiratoire et fut admise en réanimation où une suroxygénation à 40 % fut entreprise et un cathéter artériel ombilical mis en place. La radiographie pulmonaire montrait un simple retard de résorption et progressivement, en 48 heures, l'oxygène fut baissé jusqu'à 25 %.

. A partir du 25 Juillet, au 6ème jour de vie, on s'aperçut que, dès qu'on essayait de la mettre sous air ambiant, elle présentait des pauses respiratoires avec bradycardie. Puis malgré l'oxygénation à 25 %, elle fit en moyenne 3 apnées par jour dont une sérieuse tous les deux jours obligeant l'emploi du masque à ventilation.

Le 4 Août, à 16 jours de vie, une aggravation nette se manifesta avec 10 pauses accompagnées de bradycardie nécessitant l'Ambu et des massages cardiaques répétés. La surveillance fut permanente.

Le 5 Août, les pauses s'espacèrent et brusquement le 7 Août, l'enfant cessa de pauser à l'âge de 18 jours.

A partir du 23 Août, on pu la sevrer en Oxygène, et l'évolution jusqu'à sa sortie du service fut satisfaisante.

Observation n° 7 : GUY... Christelle (dossier n° 5235)

. Née le 29 Mars 1974 à 12 h 40. Présentation en siège complet après 26 semaines de gestation gémellaire. C'était la première jumelle avec un poids de naissance de 790 g et un Apgar à 10. La deuxième jumelle décèda une demi-heure après la naissance.

. A l'arrivée dans le service, à 2 heures de vie, l'état de l'enfant est satisfaisant mais elle présente une hypothermie à 34°. Les pauses respiratoires commencent à 5 heures de vie et se reproduisent de façon subintrante jusqu'à la 8ème heure.

L'enfant décède alors au décours d'une pause.

. A l'autopsie : poumons irrégulièrement déplissés.

hémorragie sous-arachnoïdienne prédominante sur l'hémisphère droit.

Observation n° 8 : LET... Oulfa (dossier n° 6003)

. Né le 16 Mars 1975 à 7 heures après 26 semaines de gestation, pesant 1020 g. Grossesse et accouchement normaux.

. L'examen clinique à l'entrée à 3 heures de vie est jugé satisfaisant en dehors d'une légère polypnée dirigeant l'enfant vers l'unité de réanimation. Une suroxygénation à 30 % est maintenue pendant 24 heures. La radio pulmonaire est normale.

. Le 18 Mars, on note deux épisodes de bradycardie isolés et le 20 Mars, 4 pauses surviennent sans cyanose ni bradycardie mais ne réagissant pas à la simple stimulation. A partir de 22 heures les pauses cessent, mais des accès de "teint gris" nécessitèrent la poursuite d'une suroxygénation à 25 % jusqu'au 25 Mars (9 jours).

Observation n° 9 : MAN... Colette (dossier n° 5014)

. Née le 11/12/1973 à 10 h 45 à 31 semaines pesant 1430 g. Grossesse normale avec placenta praevia non recouvrant. Accouchement en siège. Apgar à 10 à 1'.

. A l'entrée, le 11 Décembre à 13 h, l'examen clinique était parfait, et l'enfant fut gardée dans le service des prématurés.

. Le 13 Décembre, surviennent deux pauses inquiétantes qui nécessitent son transfert en réanimation.

Jusqu'au 15 Décembre à midi, les pauses sont nombreuses (en moyenne 7 par jour), nécessitant la ventilation au masque et un massage cardiaque externe à 4 reprises ; à partir de cette date, plus aucune manifestation apnéique n'apparaît. L'enfant fit par la suite, le 21 Janvier, une crise convulsive avec signes irritatifs à l'EEG. Elle fut rendue à sa famille le 23 Février avec un traitement gardénalique.

Observation n° 10 : PER... Fabrice (dossier n° 5790)

. Né le 4/12/1974 à 9 h 20 après 32 semaines de gestation, pesant 1300 g, considéré comme dysmature. La grossesse se déroula normalement ainsi que l'accouchement. L'Apgar était à 7 du fait d'un cri retardé.

. A 2 heures de vie, l'examen d'entrée est normal, excepté un léger tirage intercostal. L'enfant est alors placé sous 25 % d'oxygène. A la 18ème heure de vie, il présente une première pause avec bradycardie cessant après stimulation. Le 5/12, à 8 heures et à 15 heures, nouvelles pauses avec bradycardie et même cyanose nécessitant cette fois une ventilation au masque. A 16 heures, mise en place d'une pression positive continue (PPC) sur sonde nasale à plus 4 cm d'eau, les pauses disparaissent et la PPC est arrêtée à 23 heures. Le 6/12 à 1 heure, reprise des pauses inquiétantes justifiant à nouveau une PPC à plus 2 jusqu'à 6 heures. Nouvelle pause à 7 h avec cyanose et pouls à 80, qui vont persister jusqu'au 7/12 à 5 h où l'on observe la dernière pause. Les épisodes d'apnées disparaissent spontanément à partir de cette date.

Observation n° 11 : ROU... Stéphane (dossier n° 5663)

. Dysmature de 650 g, né le 5/10/1974 à 13 heures après 28 semaines de gestation. La grossesse et l'accouchement sont normaux, l'Apgar à 10.

. L'examen d'entrée est normal. Tout se passa bien jusqu'au 7/10 à 4 heures. L'enfant fait alors une première pause avec bradycardie. Mis sous 25 % d'oxygène. Un traitement au Micorène est institué. Pas de nouvelle pause le 7. Le lendemain, aggravation brutale avec 10 pauses graves qui vont persister le 9 jusqu'à 9 heures. L'enfant décède alors par arrêt cardio-respiratoire irrécupérable.

. L'autopsie ne fut pas pratiquée.

Observation n° 12 : SAV... Davy (dossier n° 5272)

. Né le 14/4/1974 à 7 h 10 après 32 semaines de gestation et pesant 1900 g. Grossesse et accouchement sans problème. Apgar à 10. Dix minutes après la naissance, arrêt respiratoire brutal nécessitant une aspiration rapide avec suroxygénation et ventilation au masque pendant 15 minutes, permettant une récupération parfaite.

. Transféré dans le service à 4 heures de vie, l'examen d'entrée est considéré comme normal, en dehors d'une hypotonie axiale et segmentaire franche. Une heure après, il présente une pause respiratoire isolée, repartant bien sous stimulation cutanée. Deuxième pause à la 10ème heure de vie, puis évolution favorable sans aucune récurrence apnéique.

GROUPE 2 (prématurés ayant bénéficié du traitement par la Théophylline).

Observation n° 13 : BAR... Véronique (dossier n° 7366)

. Grande dysmature de 700 g née le 28/10/1976 à 22 heures après 31 semaines de gestation. Elle mesure 34 cm, son périmètre crânien est de 31 cm. Un placenta praevia recouvrant impose une césarienne. L'Apgar est à 6 à 1 minute, à 10 à 5 minutes.

En dehors de la dysmaturité, l'examen à l'entrée est normal.

. Dès la 36ème heure, survient une pause isolée mais nécessitant tout de même une ventilation au masque.

. Le 1er Novembre à 22 h : nouvelle pause - ventilation.

. La Théophylline est commencée le 2/11 à 9 heures à 1,6 mg/kg/6h. A 23 heures, encore une pause, ainsi que le lendemain à 9 h et à 16 h, puis disparition définitive des apnées.

Le 3 Novembre, devant la persistance des symptômes, la posologie avait été augmentée à 2,3 mg/kg/6h jusqu'au 20/11 où l'on diminue à 1,2 mg/kg/6h jusqu'au 6/12. Du 6 au 9/12, on prescrit 0,5 mg/kg/6h.

Le traitement s'échelonne sur 5 semaines.

Observation n° 14 : BAT... Alexandre (dossier n° 7589)

. Enfant de 1900 g né le 23/2/1977 à 6 h par césarienne (placenta praevia recouvrant) après 32 semaines de gestation. Apgar à 1, puis à 6 après 5 minutes, et à 10 après 10 minutes.

. A 24 heures de vie, pauses respiratoires sans bradycardie.

. Le 25/2 : aggravation avec 5 pauses dont 3 avec bradycardie.

On débute alors la Théophylline avec une dose de charge de 4 mg/kg puis 1 mg/kg/6h en entretien.

Durant les 6 heures suivantes, 2 pauses se manifestent encore mais dès la deuxième prise, elles disparaissent.

. Le 28/2 : on passe à 0,5 mg/kg/6h jusqu'au 11 Mars et on diminue progressivement du 11 au 28 Mars.

Observation n° 15 : BRE... Pierre (dossier n° 7478)

. Nouveau-né de 32 semaines né le 29/9/1976 à 3 heures et pesant 1380 g. 16 jours avant l'accouchement, rupture spontanée des membranes faisant prescrire antibiotiques et repos à la mère.

Accouchement en siège. Apgar à 7 puis à 10 à 5 minutes.

Devant l'existence d'une polypnée avec petit tirage, il est transféré dans le service à 4 heures de vie et mis immédiatement sous 40 % d'O₂. Un cathéter ombilical est posé. Mais très rapidement l'enfant est sevré en O₂ (12ème heure). La radiographie pulmonaire est normale. Il est transféré de l'unité de réanimation dans l'unité des prématurés dans la matinée du 30/9.

. Le 8 Janvier, apparition de pauses respiratoires peu nombreuses (2 à 3 par jour) et isolées, disparaissant après simple stimulation. Ce tableau clinique persiste jusqu'au 17/1, date à laquelle on note une aggravation nette des pauses avec cyanose et bradycardie.

. La Théophylline est ordonnée le 17/1 à 1,5 mg/kg/6h. 12 heures après le début du traitement, amélioration franche. On poursuit le traitement le 18/1 avec 0,75 mg/kg/6h mais les pauses réapparaissent le 19/1 et le 20. On hausse alors à 1,5 mg/kg/6h et le 21/1, les pauses disparaissent définitivement. A partir du 9/2 la posologie est diminuée à 1 mg/kg/6h puis on diminue progressivement les doses pour arrêter toute thérapeutique le 24/2.

Observation n° 16 : CHO... Sylvie (dossier n° 6851)

. Née le 5/4/1976 à 22 h 30 après 33 semaines de gestation et pesant 1800 g. Grossesse et accouchement sans problème, mais Apgar à 7 nécessitant une aspiration et une ventilation au masque durant 5 minutes. L'existence d'un petit tirage la fait adresser dans le service où elle arrive à 2 heures de vie. L'indice de Silverman est à 3 et on la transfère en réanimation où l'on pose un cathéter ombilical. La radio pulmonaire est normale. Amélioration en 2 heures des signes pulmonaires.

. Au 3ème jour de vie, on note l'apparition d'un souffle de canal artériel.

. Au 4ème jour de vie, le 9/4, des pauses avec bradycardie importante se répètent dans la matinée. A midi, on commence la Théophylline à 1,5 mg/kg ; les pauses persistent l'après-midi et durant la soirée ; à partir de 19 heures on passe à 3 mg/kg/6h.

. Le 10/4 : 2 pauses sans bradycardie et tout s'arrête.

. Le 11/4 : on diminue la posologie à 1,5 mg/kg/6h, puis par paliers jusqu'au 27/4.

Observation n° 17 : DRE... Laurent (dossier n° 6391)

. Prématuré de 1030 g né le 24/9/1975 à 18 h 30 après 28 semaines de gestation. Grossesse et accouchement normaux. Pas de problème jusqu'au 29/9, au 5ème jour de vie.

. Le 29 et le 30 : 3 pauses avec cyanose mais sans bradycardie nécessitant toutes trois une ventilation au masque.

. Le 30 au soir, on administre 1,5 mg/kg de Théophylline, et sous cette posologie maintenue 8 jours, aucune récurrence d'apnée n'est notée ; seul un souffle systolique de canal artériel est perçu le 7/10.

. Le 9/10 : l'enfant refait une pause sans cyanose, ni bradycardie. On donne alors 1,8 mg/kg/6 h pendant 6 jours puis 1 mg/kg/6h durant 5 jours.

. A partir du 20/10, les doses sont progressivement diminuées pour être arrêtées après 3 semaines.

. Le traitement a duré en tout 6 semaines.

Observation n° 18 : JOL... Sylvie (dossier n° 6623)

. Née le 14/1/1976 à 12 h 40 pesant 860 g après 25 semaines de gestation troublée. La survenue d'une appendicite nécessitant un acte chirurgical, dont les complications post-opératoires imposèrent trois interventions successives. Lors de la troisième, l'accouchement se déclencha.

. Arrivée dans le service à 2 h 30 de vie, hypothermique (35°). Le reste de l'examen est normal.

. Une heure après, apparition de pauses respiratoires. Dès la deuxième pause, elle est mise sous Théophylline : 1 mg/kg/6h mais les apnées persistent et le décès survient au cours de l'une d'elles à la 6ème heure.

. A l'autopsie, les poumons ne flottent pas et l'histologie confirme un parenchyme pulmonaire très mal déplissé. Pas d'hémorragie ventriculaire ou de la base du cerveau.

Observation n° 19 : MAY... Sébastien (dossier n° 6818)

. Né le 28 Mars 1976 à 23 h 50 à 31 semaines de gestation et pesant 1470 g. Grossesse et accouchement normaux.

. Le 29 Mars, dans l'après-midi surviennent de très fréquentes pauses sans cyanose ni bradycardie, réagissant bien à la simple stimulation. La Théophylline est commencée le soir du 29 Mars, à 2,5 mg/kg/6h. Les pauses persistent, identiques, le 30 et le 31, pour disparaître complètement 48 h après le début du traitement.

. Le 2 avril, on administra 2 mg/kg/6 h et durant 5 jours puis du 7 au 23, diminution progressive et arrêt.

. Durée totale du traitement : 25 jours.

Observation n° 20 : MEB... Idir (dossier n° 6651)

. Né le 17 Janvier 1976 à 10 h 55 à 32 semaines et pesant 1960 g.

. Grossesse gémellaire - accouchement normal. Apgar à 10.

. Arrivée à la 4ème heure de vie, on note une détresse respiratoire très modérée avec polypnée. Il est mis sous 30 % d'oxygène. La radio pulmonaire est compatible avec un retard de résorption. L'oxygène est arrêté au bout de 36 h.

. Le 20 Janvier, à 3 jours de vie, se déclenchent 3 accès de bradycardie à 80, pendant 2 à 3 minutes.

. Le 21, surviennent des pauses accompagnées de bradycardie et de cyanose imposant une ventilation au masque. (6 dans la journée).

. On prescrit 3 mg/kg/6h de Théophylline au début de l'après-midi.

. Le 22, à 10 h : pause respiratoire grave faisant recourir à l'intubation et à la ventilation assistée. La Théophylline administrée à raison de 1,5 mg/kg/6h permet un protocole de débranchement rapide. L'enfant est détubé le 23 à 10 h et la Théophylline poursuivie pendant 13 jours, jusqu'au 6/2 en diminuant progressivement les doses à partir du 25/1.

Observation n° 21 : RIV... David (dossier n° 6486)

. Né à 32 semaines et pesant 1680 g le 1/11/1975 à 18 h 30. Grossesse normale. Apgar à 7 puis à 10 à 5 minutes. L'enfant présenta une petite détresse respiratoire qui le fit mettre sous 30 % d'oxygène pendant 24 heures.

. Le 5/11, au 4ème jour de vie, David fait 3 pauses respiratoires dont une avec bradycardie. La Théophylline est mise en route durant la soirée : 1,5 mg/kg/6h. L'enfant ne fait qu'une seule pause, 10 heures après le début du traitement.

. Du 7 au 10/11, la dose est augmentée : 2 mg/kg/6h.

. Du 10 au 22/11 : diminution progressive et arrêt.

Observation n° 22 : APO... Yasmina (dossier n° 7274)

. Née le 17 Septembre 1976 après 26 semaines de gestation. Il y eut une rupture prématurée des membranes de 48 heures, mais l'accouchement se déroula normalement. Son poids de naissance était de 740 g. Apgar à 9.

. Entrée dans l'unité de prématurés à la 7ème heure de vie. L'examen clinique est normal sauf une température axillaire à 33° ! Une heure après, l'enfant présente des apnées sévères avec bradycardie et cédant au début à la ventilation au masque.

. On commence aussitôt la Théophylline : 1,5 mg/kg par la sonde gastrique. Malgré cela, les apnées persistent et vont en s'aggravant. Le décès survient au cours de l'une d'elles, à la 4ème heure de vie avant la deuxième prise de Théophylline.

. A l'autopsie : pas d'hémorragie intra-ventriculaire ni d'hémorragie de la fosse cérébrale postérieure. Les poumons sont très irrégulièrement déplissés. Les prélèvements bactériologiques stériles.

Observation n° 23 : POM... Romain (dossier n° 7835)

. Né le 7 Juin 1977 à 1 h 30, poids : 1500 g.

. Durant la grossesse, menace d'accouchement prématuré obligeant à un cerclage au 3ème mois. Accouchement difficile par forceps à la 32ème semaine. Apgar à 6 à 1 minute, 9 à 5 minutes.

. L'examen d'entrée est normal, tout va bien jusqu'au 4ème jour.

. Le 11/6 : première apnée isolée à 9 h 30, puis une deuxième à 13 heures réagissant bien à la simple stimulation ; on donne alors la Théophylline : 2 mg/kg/6h et on n'enregistre plus qu'une seule pause le 12/6 dans la matinée. Le 25/6, apparition d'un souffle de canal artériel asymptomatique.

. Récidive le 26/6 : 3 pauses sous 0,65 mg/kg/6h obligeant à passer à 1,25 mg/kg/6h.

. Le 18/7 : arrêt de la Théophylline.

L'évolution de cet enfant est marquée par une crise convulsive le 31/7, cédant spontanément en quelques minutes mais constatation de signes irritatifs à l'EEG. Un traitement gardénalique est institué.

A la date du terme théorique le 15/8, l'examen neurologique montre une hypotonie axiale et segmentaire franche, ainsi qu'un cri plaintif. La barbitémie étant à 25, le gardénal est arrêté et l'état neurologique s'améliore en quelques jours. A la sortie du service le 30/8, l'examen neurologique est même considéré comme normal.

Le traitement gardénalique fut malgré tout repris à dose plus faible étant donné la persistance de pointes ondes à l'EEG.

Aussi, l'évolution de cet enfant oblige à se demander si les pauses respiratoires ne sont pas en fait le stigmate de convulsions passées inaperçues durant les 15 premiers jours de vie. La classification de cette observation dans le groupe des pauses idiopathiques reste donc sujet à caution.

Observation n° 24 : BOY... Guillaume (dossier n° 7715)

. Né le 22/4/1977 à 20 h 15 après 29 semaines de gestation et pesant 1150 g. Grossesse et accouchement sans problème. Apgar à 8. Suroxygénation simple. Apgar à 10 à 5 minutes.

. Transféré dans 1' unité de réanimation pour une petite détresse respiratoire à 2 heures de vie justifiant une oxygénothérapie sous Hood à 50 % de Fi O₂. Mis sous air ambiant à 62 heures. La radiologie confirme un retard de résorption. Il est transféré dans 1' unité de prématuré le 25 Avril.

. Le 1er Mai, à 9 jours de vie, à partir de 12 heures, pauses respiratoires répétées (8 en tout). A 17 h, la Théophylline est commencée à 2 mg/kg/6h. L'enfant fait à nouveau 4 pauses sous Théophylline entre 23 h le 1/5 et 0 h 30 le 2/5. Puis disparition totale des apnées. Le traitement est poursuivi à cette dose jusqu'au 8 Mai, du 9 au 12 Mai : 1 mg/kg/6h et du 13 au 23 Mai : 1,5 mg/kg/6h, arrêt brutal le 23 Mai.

. On note également l'apparition d'un souffle de canal artériel durant la deuxième semaine de vie.

Toutes ces observations sont résumées dans les tableaux n° 1 et n° 2.

3 - Résultats.

Le tableau n° 3 établit la comparaison entre les deux groupes 1 et 2 ainsi individualisés.

- L'âge gestationnel est presque identique ainsi que le poids.
- Les pauses surviennent un peu plus tard dans le groupe 1 que dans le groupe 2.
- Le nombre des pauses journalières est de 3,4 pour le groupe 1 et de 4,2 pour le groupe 2.
- Depuis l'emploi de la Théophylline, la mortalité est tombée de 33,3 % à 16,6 %, bien que l'on ne puisse pas considérer cette diminution comme statistiquement significative étant donné le petit nombre d'enfants étudié.
- Mais surtout, on constate que la durée d'évolution des pauses a très nettement diminué de 9 à 3,1 jours.

(Dans le tableau, deux chiffres ont été inscrits dans chaque groupe : le plus élevé a été déterminé en ne tenant compte que des enfants vivants, le plus bas est faussé par le décès de certains enfants).

Légende tableau n° 1

GROUPE 1 - Prématurés n'ayant pas bénéficié du traitement par la Théophylline.

OBSERVATIONS	A.G. en SEM.	POIDS EN gramme	DEBUT des PAUSES	DUREE d'EVOLUTION des PAUSES	NOMBRE de PAUSES par JOUR	A.R. à l'ARRET des PAUSES	TRAITEMENT	EVOLUTION
CHA... Eddy N°1	27	1100	8'j	7j	4	29	O ₂ + micorène	Bonne
COR... Christine N°2	33	1820	3'j	1j	4	33	O ₂ + ambu	Bonne
DE C... Sylvie N°3	27	800	16'j	15j	4	3	O ₂ + micorène	Décès au 21'j
FAB... Blandine N°4	26	720	68'h	44j	3	33	O ₂ +micorène+ambu	Décès au 46'j
GRI... Karine N°5	35	2160	15'j	2j	4	36	O ₂	Bonne
GUM... Isabelle N°6	27	940	15'j	13j	3	3	O ₂ + ambu	Bonne
GUY... Christelle N°7	26	780	3'h	1j	2	26	O ₂ + ambu	Décès à la 8'h
LET... Oulja N°8	26	1020	2'j	2j	2	27	O ₂ + ambu	Bonne
MAN... Colette N°9	31	1430	2'j	2j	7	32	O ₂ + ambu	Bonne
PER... Fabrice N°10	32	1300	18'h	3j	2	33	O ₂ + PPC nasale	Bonne
ROU... Stéphane N°11	28	650	39'h	1j	4	28	O ₂ +micorène+ambu	Décès à la 68'h
SAV... Davy N°12	32	1900	5'j	6h	2	33	O ₂	Bonne

TABLEAU N° 1

Légende tableau n° 2

GROUPE 2 - Prématurés ayant bénéficié du traitement .

OBSERVATIONS	A.G. SEM.	POIDS en gramme	DEBUT des PAUSES	DUREE d'EVOLUTION des PAUSES	NOMBRE de PAUSES par JOUR	THEOPHYLLINE		EVOLUTION
						POSOLOGIE mg/kg/.5 h	DUREE	
BAR... Véronique N°13	30	700	2'j	5j	2	1,7	36 j	Bonne
BAT... Alexandre N°14	32	1900	24'h	2j	3	0,7	31 j	Bonne
BRE... Pierre N°15	32	1380	10'j	13j	3	1,3	38 j	Bonne
CHO... Sylvie N°16	33	1800	4 j	2j	4	1,1	18 j	Bonne
DRE... Laurent N°17	28	1030	5'j	1j	3	1,2	40 j	Bonne
JOL... Sylvie N°18	25	860	1'h	6 h	5	1	3 h	Décès à la 6'h
MAY... Sébastien N°19	31	1470	24'h	3j	6	1,3	25 j	Bonne
MEB... Idir N°20	32	1960	4'j	1j½	6	1 (intubation)	17 j	Bonne
RIV... David N°21	32	1680	4'j	1j	3	0,9	17 j	Bonne
APD... Yasmine N°22	25	740	8'h	6 h	7	1,5	6 h	Décès à la 14'h
ROM... Romain N°23	32	1500	4'j	2j	1	1,6	22 j	Bonne
BOY... Guillaume N°24	29	1150	9'j	1j	8	1,1	36 j	Bonne

TABLEAU N° 2

Légende tableau n° 3

Etude comparative des deux groupes : la diminution de la durée d'évolution des pauses étant le résultat le plus significatif.

	AG en semaine	Poids en gramme	DATE DE DEBUT DES PAUSES	DURÉE D'EVOLUTION DES PAUSES	NOMBRE DE PAUSES PAR JOUR	EVOLUTION
<u>GROUPE 1</u>	29,1	1219	73 ^{ém} Heure	7,3 j ou 9 j	3,4	4 décès sur 12 soit 33,3%
<u>GROUPE 2</u>	30,1	1347	92 ^{ém} Heure	2,5 j ou 3,1 j	4,2	2 décès sur 12 soit 16,6%

- TABLEAU N° 3 -

4 - Discussion et commentaires.

De ces résultats nous pouvons tirer plusieurs remarques que nous exposerons successivement.

4-1. Tout d'abord sur l'incidence des apnées idiopathiques chez le prématuré :

Nous constatons que, durant les quatre années d'observation, le nombre des enfants ayant présenté des apnées est faible ; en effet, entre Août 1973 et Août 1977, 1193 prématurés furent hospitalisés dans le service, et seulement 24 d'entre eux furent sujets à des pauses idiopathiques, soit 2 % des entrées.

Si l'on tient compte des pauses idiopathiques et des pauses symptomatiques, les chiffres restent bas, puisque 42 dossiers peuvent être retenus, soit 3,5 % des entrées.

De même, le nombre quotidien de pauses est peu élevé.

Les pourcentages avancés dans la littérature sont en général plus élevés : les plus pessimistes soutiennent que 25 % des prématurés de 1000 à 2500 g font des pauses (2) (34) et 85 % des moins de 1000 g (2) ; les plus optimistes : 0,3 % des plus de 1700 g et 30 % des moins de 1700 g (91).

Une étude récente de STEWART et REYNOLDS (132) a porté sur 148 enfants de moins de 1000 grammes :

74 présentèrent des pauses avant la 24ème heure, et 29 après la 24ème heure soit 103 sur 148 (69,5 %).

BACOLA, en 1966, observa 22 prématurés de 765 à 2552 grammes ; 13, donc 60 %, firent des arrêts respiratoires. Entre le 1er et le 16ème jour de vie, 540 accès d'apnée furent ainsi dénombrés ; sur ces 540 épisodes, 37 % ne nécessitèrent aucune intervention, 55 % une simple stimulation, 8 % une ventilation à l'Ambu.

POLET, LEROUX et ROUCHY (111) rapportent les chiffres suivants : sur 45 prématurés de moins de 1750 g, 26 étaient apnéiques soit 57 % et sur 142 prématurés de 1750 à 2500 g : 17 seulement soit 11,9 %.

D'ANGELY (35) regroupe 572 observations, 145 d'entre elles nous intéresse, soit 25 % avec un pourcentage variable selon le poids de naissance :

- 56 % pour les moins de 1000 g
- 63 % entre 1000 et 1200 g
- 50 % entre 1200 et 1500 g
- 30 % entre 1500 et 1800 g
- 13 % entre 1800 et 2500 g.

UAUY (138), dans une étude portant sur l'efficacité de la Théophylline, retient 17 dossiers sur 74 entrants de moins de 2000 g, soit 22,9 %.

STEINSCHNEIDER (130) note que, sur les 1,5 % des nouveau-nés prématurés et à terme, qui font des pauses, 60 % sont prématurés.

4-2. Nombre de pauses par jour :

Le nombre journalier d'apnée est aussi beaucoup plus élevé que chez nos deux séries d'enfants :

UAUY (138), relève entre 10 et 25 pauses par jour chez la moitié de ses prématurés.

COLLIP (31), dénombre chez 102 nouveau-nés à terme :

le premier jour : 90 épisodes d'arrêts respiratoires de 10 secondes ;
11 épisodes de 20 secondes;
2 épisodes de 40 secondes.

le troisième jour : 30 épisodes de 10 secondes.

BEDNARECK (15), indique sur 13 enfants, une moyenne de 0,86 accès d'apnée par heure.

Il existe donc une réelle discordance entre ces évaluations et les nôtres, et son explication s'avère difficile.

Il ne semble pas que l'on puisse retenir une défaillance humaine dans la détection des pauses, bien que leur nombre effectif puisse être discuté dans le sens d'une sous-estimation.

En effet, une étude comparative du nombre de pauses observées et du nombre de pauses enregistrées par pneumogramme, a été réalisée par SHANNON (125). Il obtient une moyenne journalière de 5,9 pauses observées pour 11,9 pauses enregistrées.

Peut-être faut-il tenir compte du rôle du nursing pour étayer cette fréquence relativement faible dans notre service de néonatalogie.

Il est certain, par exemple, que l'alimentation diffère de celles des pays anglo-saxons, et l'apport calorique différent qui en résulte pourrait intervenir. De même les avis divergent dans la littérature au sujet des très petits poids de naissance. Certains considèrent que les soins et la surveillance en particulier biologique ne doivent pas être modifiés chez les très grands prématurés. En ce qui nous concerne au contraire, ces derniers sont manipulés le moins possible, seules les préoccupations d'ordre alimentaire et thermique retiennent dans ces cas notre attention. On peut aussi émettre l'hypothèse, qu'il faudra vérifier, que les bases xanthiques contenues dans le lait féminin préviennent dans une certaine mesure les apnées.

La comparaison de ces données chiffrées peut également être faussée par la définition de l'apnée qui est plus ou moins restrictive selon les auteurs. Cette imprécision intervient pour une grande part dans la dispersion des pourcentages avancés.

4-3. Efficacité de la Théophylline :

D'après nos observations et les résultats que nous avons rapportés dans le tableau n° 3, nous pouvons voir que la Théophylline est efficace dans le traitement des pauses idiopathiques du prématuré ; cela confirme les résultats publiés par plusieurs auteurs :

45

KUZEMKO (78) : sur dix prématurés traités, relève 5 guérisons complètes et 5 diminutions nettes de leur fréquence.

UAUY (138) : 12 excellents résultats sur 12 .

BEDNARECK (15) : sur 13 prématurés de poids moyen 1130 grammes et d'âge gestationnel moyen de 29 semaines, 12 survécurent et 11 ne firent plus d'apnées sous Théophylline.

SHANNON (125) traita 17 enfants de poids moyen égal à 1400 g et constata 17 répressions définitives.

Nous avons, de notre côté, suivi deux séries de prématurés ayant bénéficié d'un élevage identique et ne se différenciant que par l'introduction de la Théophylline.

Dans la première série, hospitalisée entre Août 1973 et Août 1975, nous avons constaté 4 décès, et seulement deux dans la seconde série, hospitalisée entre Août 1975 et Août 1977.

Mais surtout, la durée d'évolution des pauses a chuté de 9 jours en moyenne durant la première période, à 3,1 jours durant la seconde période, après application de la Théophylline.

Sur les 12 enfants traités, on déplore 3 échecs dont 2 décès et une intubation (observation n° 20) :

. Pour cette dernière, après 31 heures de traitement, soit 5 prises de Théophylline, l'enfant continuait à pauser et il présenta alors une apnée inquiétante, ne réagissant pas à la ventilation au masque ni au massage cardiaque externe, imposant l'intubation. La Théophylline fut poursuivie pendant la ventilation assistée et l'enfant pu être extubé 24 heures après. L'évolution fut ensuite favorable.

La posologie utilisée était certainement insuffisante, malgré l'absence de dosage, à l'époque, pour le vérifier (0,8 mg/kg à la première prise, puis 1,8 mg/kg/6 h 4 fois.

L'absence de dose de charge, n'a certainement pas permis d'obtenir une ascension rapide des taux sanguins expliquant l'inefficacité du traitement malgré les 5 prises de Théophylline.

. Le premier décès (observation n° 18) s'est produit chez un grand prématuré de 860 g et de 25 semaines d'âge gestationnel. Malgré la mise en route très précoce de la Théophylline, à la première heure de vie, l'enfant continua à présenter des apnées et décéda, à la sixième heure, au décours de l'une d'elles, avant que l'on ait eu le temps de lui donner une deuxième prise de Théophylline. A l'autopsie, les poumons étaient à peine déplissés.

. Le deuxième décès est également survenu chez un enfant de 25 semaines, pesant 740 g (observation n° 22). Les conditions de transport de ce prématuré furent aggravantes puisqu'il arriva dans le service avec une température axillaire à 33°. Il mourût aussi avant la deuxième prise médicamenteuse. Les constatations anatomiques furent identiques.

Quelle conclusion tirer du décès de ces 2 prématurés à la limite de la viabilité ?

A posteriori, on peut invoquer la posologie relativement basse (1 mg/kg et 1,5 mg/kg); mais si on la compare avec celle de l'observation n° 13, force est de constater qu'une dose identique fut dans ce cas efficace. Par contre, dans cette observation, si le poids de naissance n'était que de 700 g, l'âge gestationnel était en fait de 30 semaines.

Il semble donc que la grande immaturité pulmonaire soit une des limites à l'efficacité thérapeutique.

Est-ce que des posologies plus élevées permettraient à ces enfants de 25 semaines de franchir le cap difficile des 2 à 3 premières semaines de vie ? De telles observations nous font défaut pour conclure. Cela nous paraît cependant peu probable.

4-4. Indications de la Théophylline dans les protocoles de débranchement :

L'observation n° 20 nous donne l'occasion d'envisager une autre indication de la Théophylline qui paraît intéressante. Lorsqu'un prématuré supporte mal l'arrêt de la ventilation assistée, nous avons essayé de continuer le protocole de débranchement en administrant de la Théophylline. Cela nous a permis, à plusieurs reprises, de diminuer la durée d'intubation.

Cette indication peut être utile, chez les prématurés ventilés plusieurs jours, pour une maladie des membranes hyalines par exemple, et dont le débranchement se révèle difficile.

4-5. Inefficacité de la Théophylline sur les pauses symptomatiques :

Nous avons également comparé ces deux périodes de 2 ans en englobant toutes les apnées primitives et symptomatiques. Les résultats obtenus sont intéressants à rapporter.

Durant la première période, ont été retenus, en plus des douze dossiers étudiés préalablement, sept dossiers de prématurés ayant présenté des pauses symptomatiques.

Sur ces 7 enfants, 4 décédèrent lors d'une apnée, soit 57 % de mortalité.

Durant la deuxième période, sous Théophylline, 11 dossiers d'apnées symptomatiques ont été répertoriés. On déplora 5 décès, soit 45 % de mortalité.

Il n'y a pas de différence significative entre ces deux pourcentages. On peut donc conclure que la Théophylline perd de son efficacité lorsqu'on l'utilise dans les pauses symptomatiques.

Cette constatation doit avoir des conséquences pratiques :

Tout prématuré qui reste apnéique 24 heures après l'administration de Théophylline doit être considéré comme suspect. Dans ce cas, et si cela n'a pas été fait, il faut pratiquer systématiquement : une radiographie pulmonaire, une glycémie, une calcémie, une hémoculture, une analyse du LCR et une transillumination.

4-6. Comme nous l'avons vu, sous thérapie, s'est révélée une diminution franche de la durée des pauses.

- A ce sujet, il faut préciser le cas du seul enfant qui présenta des pauses pendant plus de 10 jours (observation n° 15). Il ne reçut de la Théophylline que 9 jours après le début des pauses. Si l'on tient compte de ce retard d'administration, la durée d'évolution des pauses sous Théophylline fut donc seulement de 4 jours, ramenant la moyenne des durées chez ces douze enfants de 3,1 jours à 1,9 jours -

Dans notre étude comparative, c'est en fait ce résultat qui est le plus probant, car il permet d'affirmer que la Théophylline diminue le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré apnéique.

- En effet, les mesures de la Pa O₂ transcutanée en continu (61) (106) ont permis de mettre en évidence les conséquences de l'apnée sur les gaz du sang :
En moyenne, 8 secondes après le début de l'apnée, la Pa O₂ commence à chuter et continue à baisser malgré la reprise de la respiration.
Elle remonte vers la 33ème seconde, pour une apnée de 20 secondes.
Si la Pa O₂ chute de 2,3 mm de Hg par seconde d'apnée, la récupération est plus lente : 1,6 mm de Hg par seconde.
- Cette surveillance de la Pa O₂ en continu montre le danger d'hypoxie encouru par ces prématurés.

SAINT ANNE DARGASSIE l'a bien étudié en suivant le développement psycho-moteur à long terme de 286 prématurés (36). 60 enfants sur 286, soit 21 % présentent des séquelles neurologiques, dont 17 % des troubles psycho-intellectuels et 4 % des séquelles neurologiques pures. Le pourcentage varie selon l'âge gestationnel :

31 %	entre 28 et 32 semaines
16 %	de 33 à 35 semaines
9 %	de 36 à 37 semaines.

Elle a retrouvé 38 % d'antécédents de pauses chez ces 60 enfants contre 17 % seulement chez les 226 autres.

Les apnées sont aussi responsables de bradycardie. Le pouls commence à ralentir après 8 secondes d'apnée et diminue jusqu'à environ 50 % de sa valeur initiale ; le rythme cardiaque amorçe sa remontée 4,8 secondes en moyenne après la reprise de la respiration (17) (119). Il semble néanmoins que le prématuré puisse se protéger contre les conséquences fâcheuses de la bradycardie, ce qui n'est pas le cas pour l'hypoxie. Un phénomène réflexe de vaso constriction périphérique permet de maintenir le débit sanguin cérébral durant cette période critique, et protège ainsi l'enfant (17).

En définitive, par ses propriétés, la Théophylline diminue le risque de séquelles neurologiques et le pourcentage de mortalité.

4-7. Temps de latence pour obtenir une bonne efficacité :

Dans sept cas sur dix (non comptés 2 décès), nous avons noté un certain temps de latence avant que le traitement soit véritablement efficace.

Ce retard a déjà été consigné par BEDNARECK (15) qui précise qu'après la 8ème heure de traitement, 3 prématurés sur 13 étaient encore sujets à des arrêts respiratoires.

Dans notre série 7 enfants sur 10, réagissent après un laps de temps variant de 6 à 72 heures, soit 34 heures en moyenne. Ils continuèrent à présenter des pauses durant cette période mais nous avons pu constater malgré tout que lorsqu'il y avait des bradycardies avant la mise en route du traitement, ces dernières étaient supprimées immédiatement après le début de la Théophylline diminuant donc la gravité des apnées résiduelles.

Etant donné les doses utilisées au début de notre expérience, ce délai est tout à fait compréhensible. C'est l'un des arguments qui nous poussa à utiliser depuis des posologies plus fortes en dose d'attaque.

En effet, les quantités employées durant la première année furent volontairement plus basses que celles préconisées dans la littérature car, n'ayant pas de dosage sanguin à notre disposition, nous avons abordé ce traitement avec prudence.

Malgré cela, les résultats obtenus furent satisfaisants. Il semble donc au vu de cette étude purement clinique, qu'il ne soit pas nécessaire d'utiliser des doses très importantes en traitement d'entretien mais qu'il faut des doses de charge plus fortes pour éliminer le délai d'action si souvent retrouvé dans notre groupe. Les études pharmacologiques confirmeront cette impression clinique de la nécessité absolue d'une dose de charge.

4-8. Les accès de bradycardie prémonitoires d'apnée :

Dans les observations n° 8 et n° 20, nous avons le cas de deux prématurés qui firent plusieurs épisodes de bradycardie isolée, avant de présenter des apnées. Ces accès, survenant 24 à 48 heures avant les apnées, ne semblent pas être exceptionnels. DUBROW (39) a également trouvé deux cas semblables et pense que les épisodes de bradycardie engendrent une hypoxie à l'origine des apnées ; Aussi traitait-il avant tout la bradycardie en utilisant de l'Atropine orale (0,01 mg/kg/8h) avec un résultat positif aussi bien sur le rythme cardiaque que sur les apnées.

Nos deux cas ont réagi favorablement, le premier (n° 8) spontanément, le deuxième (n° 20) grâce à la Théophylline qui a l'avantage d'être efficace à la fois sur la bradycardie et sur les apnées.

L'utilisation d'un vagolytique comme l'Atropine, chez un prématuré susceptible de pauser nous paraît discutable, connaissant le rôle stimulant du pneumogastrique sur le fonctionnement des centres respiratoires.

Il est donc plus logique d'utiliser la Théophylline dans les cas de bradycardie sinusale prémonitoire d'apnée, après avoir éliminé bien entendu une bradycardie non sinusale (68).

4-9. A partir de quand doit-on commencer ce traitement ?

Lors de notre étude comparative, la première série n'a donc pas bénéficié de Théophylline.

Or dans les observations n° 2, 5, 8, 9, 12, nous constatons que malgré l'absence de traitement, mis à part une suroxygénation, la durée des pauses est en fait assez courte (1,6 par jour en moyenne).

Seules 4 observations (n° 1, 3, 4, 6) se rapprochent du véritable syndrome d'apnées à répétition du prématuré.

Il faut donc certainement nuancer les résultats favorables obtenus par la Théophylline, en restant convaincu que plusieurs enfants de la deuxième série auraient évolué spontanément vers la guérison en quelques jours, sans thérapeutique.

Mais cette remarque ne doit pas pour l'instant freiner l'indication médicamenteuse.

En effet, rien ne permet, lors de la première apnée, de savoir si cette manifestation n'est que transitoire sur 48 heures, ou si elle est les prémices d'une évolution de 15 jours à 1 mois.

C'est pourquoi, dans le service, tout prématuré ayant fait au moins deux arrêts respiratoires, est mis systématiquement sous Théophylline. Même si cet emploi est parfois abusif, il a tout de même fait disparaître complètement le syndrome d'apnée à répétition. Par contre, nous pensons qu'il est tout à fait injustifié de prescrire de la Théophylline systématiquement à tous les prématurés de moins de 1500 g comme cela a été préconisé.

4-10. Autres modalités thérapeutiques des apnées du prématuré :

Cette étude porte avant tout sur le traitement des pauses du prématuré par la Théophylline ; mais on ne peut passer sous silence les autres thérapeutiques proposées depuis quelques années.

Actuellement, les équipes de néonatalogie sont dans une situation tout à fait nouvelle puisqu'elles ont à leur disposition plusieurs modes de traitement possibles :

- Le premier est la pression positive continue (CPAP ou PPC) sur sonde nasale ou trachéale.

Cette méthode fut lancée par KATTWINKEL en Avril 1975 (70), puis reprise par BOROS en Février 1976 (22). Le premier obtint une diminution des accès de 69 % avec une pression positive par voie nasale de + 2 à +4 cm d'eau. BOROS, sur 5 enfants, enregistra des résultats comparables.

Nous n'avons fait que deux tests de PPC nasale avant l'introduction de la Théophylline (1 résultat bon sur 2) ; nous ne pouvons donc tirer de conclusions sur son efficacité ; par contre, notre expérience de PPC dans la maladie des membranes hyalines nous permet de faire deux remarques :

- . A trois reprises, à l'arrêt de la pression positive, sont apparues des pauses respiratoires chez des enfants traités pour maladie des membranes hyalines. Cela constitue donc une contre épreuve du rôle bienfaisant de la PPC sur les pauses.

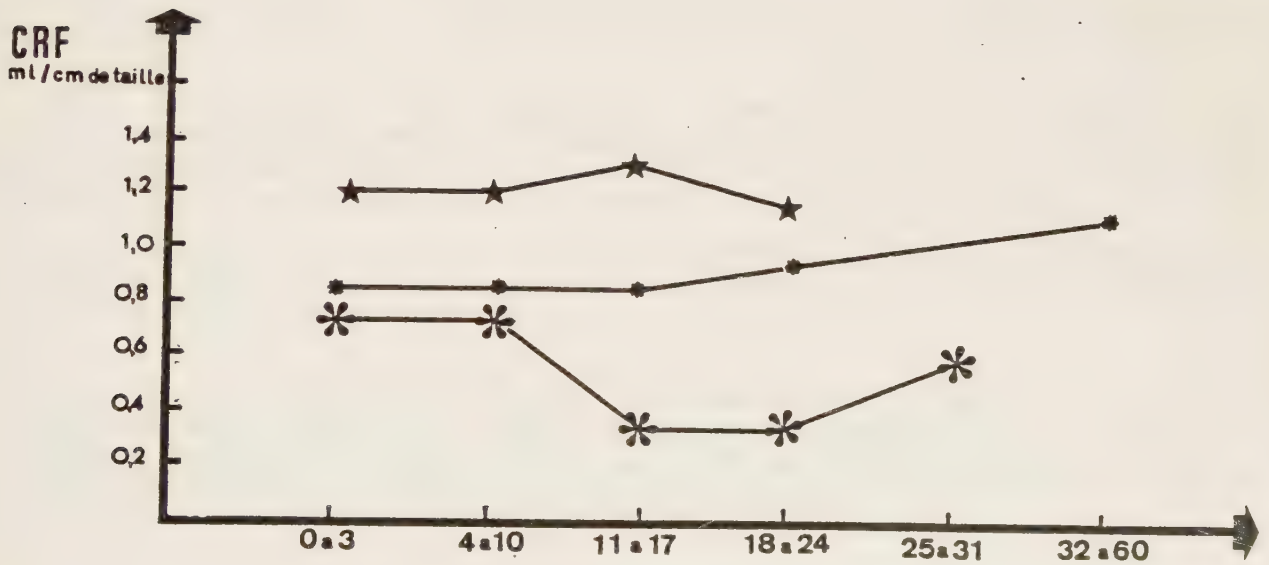
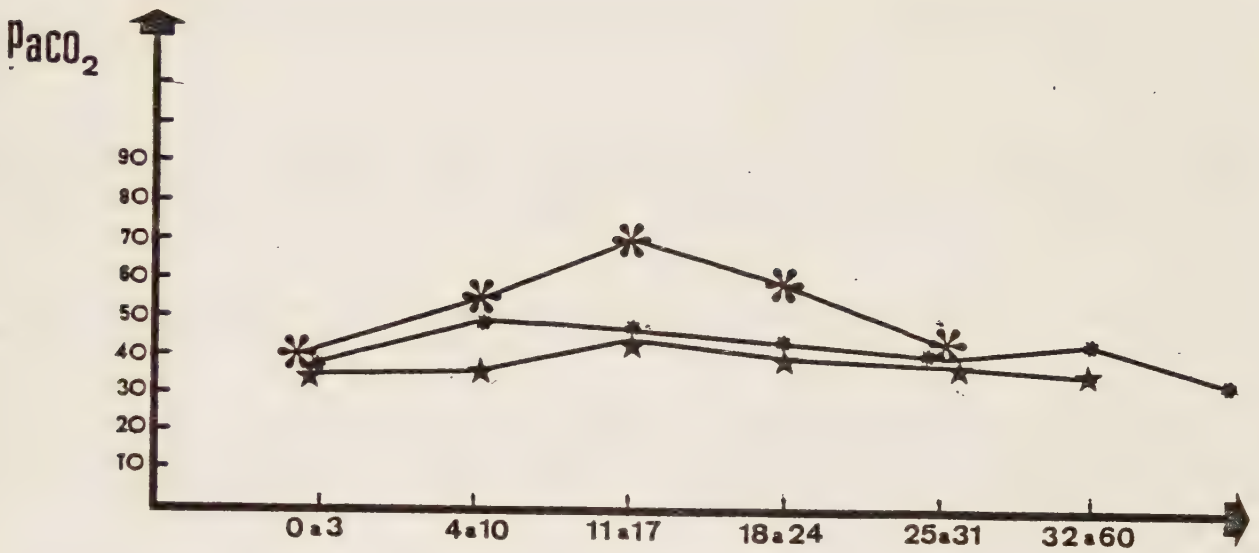
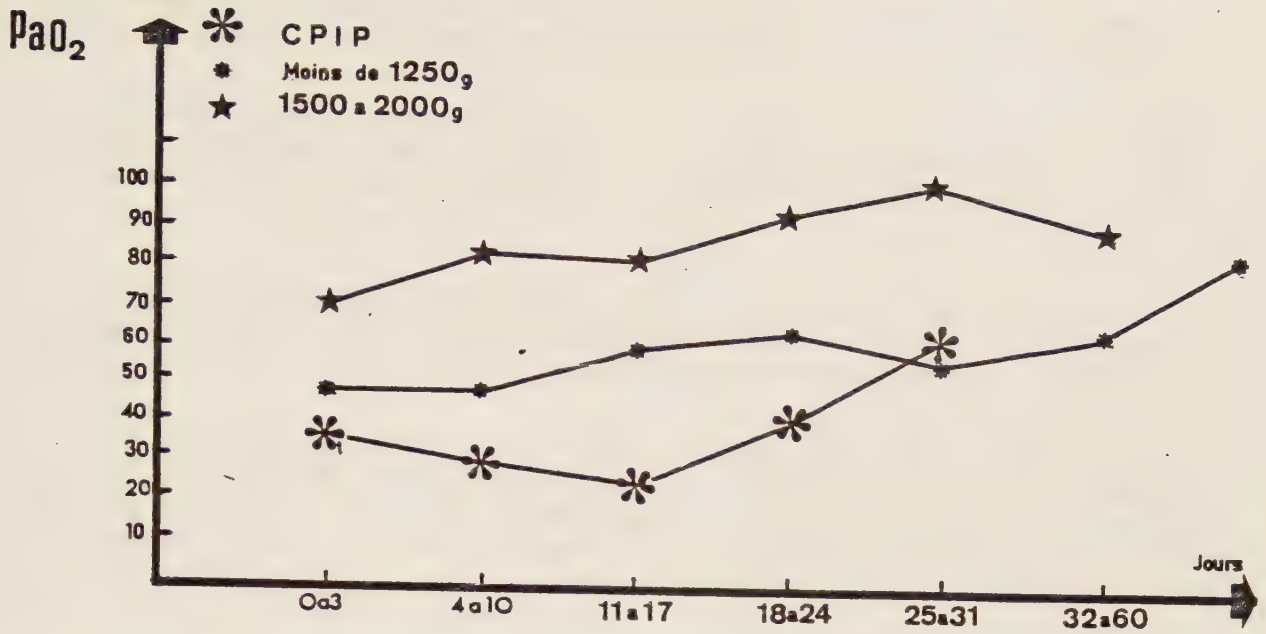
- . Toujours dans le cadre du traitement des membranes hyalines, l'utilisation depuis 3 ans de la PPC dans le service a confirmé un inconvénient fréquent de cette technique : beaucoup d'enfants ont un ballonnement abdominal important qui oblige parfois à interrompre le traitement.

45

Légende figure n° 5

Empruntée à KRAUSS A.N.

Evolution de la Pa O₂, de la Pa CO₂ et de la CRF chez un prématuré
présentant une "CPIP".



- fig n°5 -

Par contre, avec les faibles pressions proposées par KATTWINKEL, les risques de pneumothorax ainsi que ceux de gêne au retour veineux cérébral sont moindres.

Nous n'avons pas eu l'occasion de voir d'hypoxie sous PPC comme l'a décrit NELSON. D'après cet auteur, l'origine en serait une augmentation des résistances capillaires pulmonaires qui favorise la création de shunts droit-gauche (98).

La justification physiopathologique d'une PPC dans le traitement des pauses respiratoires repose sur la description par KRAUSS en Janvier 1975 d'une entité pathologique qu'il nomme "Chronic pulmonary insufficiency of Prematurity (ou CPIP) (75).

Il s'agit de prématurés de poids de naissance inférieur à 1250 g indemnes de toute pathologie respiratoire pendant la première semaine de vie. Vers le 7ème jour, leur fonction respiratoire se dégrade progressivement bien que la radiographie pulmonaire reste normale, un état d'hypoxie et d'hypercapnie chronique s'installe alors. Parallèlement apparaissent des apnées à répétition. La récupération d'une fonction pulmonaire demande au moins 2 mois.

Si l'on veut comparer cette entité à la pathologie classique on peut la rapprocher du syndrome de WILSON MIKITY, sans les caractéristiques lésions radiologiques.

La figure n° 5 comporte les 3 schémas de KRAUSS qui illustrent parfaitement la pathologie de ces enfants ; le troisième montre que l'élément perturbateur initial est avant tout la baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle vers la deuxième semaine.

Or le meilleur moyen d'augmenter la CRF est d'utiliser une PPC. BOROS l'appliqua avec succès chez ses 5 enfants ayant une CPIP.

L'usage de la PPC semble plutôt réservé à cette indication particulière qu'aux enfants qui pausent plus précocement et de petit poids de naissance car son maniement difficile constitue malgré tout un obstacle délicat à surmonter.

● Préconisées par J. CARLSSON et N.W. SVENNIGSEN (28), l'intubation et la ventilation assistée en pression positive intermittente (VPPI) peuvent rendre aussi de grands services.

En 4 ans, ces auteurs ont répertoriés 26 syndromes d'apnée à répétition sur 103 enfants de moins de 32 semaines. 20 survécurent, 15 durent être intubés du fait d'un état d'hypoxie et d'acidose inquiétant. L'âge gestationnel moyen de ces 15 prématurés était de 29 semaines, leur poids moyen de 1147 g. 4 décédèrent.

Ces auteurs concluent que les petits poids de naissance, sujets à de graves apnées doivent être intubés et ventilés rapidement car, grâce à cette technique instrumentale, les risques neurologiques sont limités au maximum.

Nous pensons, pour notre part, que c'est une thérapeutique bien agressive pour des prématurés de 1000 g, et comme le traitement médicamenteux par la Théophylline donne des résultats aussi bons sinon supérieurs à ceux donnés dans cette étude, il est logique que nous lui donnions la préférence.

• D'autres traitement adjuvants ont été proposés :

KATTWINKEL (70), conseille de stimuler l'enfant préventivement en lui frottant les extrémités durant 5 minutes, tous les quarts d'heure. Cette méthode diminue effectivement le nombre de pauses mais seulement de moitié.

De même, en vue d'une stimulation permanente, un matelas d'eau oscillant a été proposé (30) (71).

Dans le même but, a été inventé un appareil qui, dès le début de l'apnée, fléchit la tête du prématuré ; l'enfant se réveille alors et se remet à respirer. Cette méthode n'est plus préventive mais curative (47).

• Enfin plusieurs médicaments furent envisagés avant la Théophylline :

- l'alcool fut classiquement utilisé il y a plusieurs années : 1 à 5 gouttes de Cognac ravivaient l'enfant.
- Puis d'autres stimulants des centres respiratoires prirent le relais tels le PRETHCAMIDE (1) ou le DOXAPRAM (2) (59) (110).
- La Lobeline semblant active sur les chémorécepteurs.

Leurs effets peu probants les firent abandonner successivement par la plupart des équipes.

• Par contre, au même titre que la Théophylline, la caféine est apparue dans l'arsenal thérapeutique des apnées (3) (7) (54) (58).

ARANDA administre en intra-veineux à 18 prématurés apnéiques une dose de charge de caféine de 20 mg/kg, puis 5 à 10 mg/kg une à deux fois par jour et obtint 17 régressions sur 18 .

Or, si la caféine est un stimulant des centres respiratoires plus actif que la Théophylline, ses effets secondaires cardiaques sont moins nets.

Il est donc possible que, dans l'avenir, cette thérapeutique soit préférée à la Théophylline, mais actuellement le recul n'est pas suffisant pour permettre de trancher entre ces deux médicaments.

4-11. Mode d'action de la Théophylline :

En tout état de cause, la Théophylline est actuellement le traitement le plus satisfaisant des apnées du prématuré grâce à son efficacité et à sa maniabilité.

(1) MICORENE *

(2) DOPRAM *

Son mode d'action reste discuté :

- la plupart des auteurs s'accordent à penser qu'elle augmente la sensibilité des centres respiratoires à l'élévation de la Pa CO₂ comme le prouve l'augmentation du débit ventilatoire minute sous hypercapnie, après adjonction de Théophylline (75).
- Elle doit probablement cette propriété à son effet stimulant sur la sécrétion d'Adrénaline et de Noradrénaline qui est défectueuse chez le prématuré apnéique (12).
- Elle diminue également le flux plasmatique cérébral, élevant ainsi les concentrations plasmatiques en Pa CO₂ dans les zones respiratoires centrales, d'où une meilleure stimulation (38).
- De plus, comme la caféine, elle amplifie l'activité vagale laissant supposer une action directe sur les chémorécepteurs périphériques.
- Chez l'animal, on constate qu'elle accroît également le volume inspiratoire et la CRF, et par là la ventilation alvéolaire. (27) (50). Pour certains, ce serait peut être son rôle stimulant sur la synthèse du surfactant qui expliquerait son action sur la CRF.
- Elle provoque aussi une vasodilatation artérielle pulmonaire, d'où une amélioration de la perfusion.
- Par son effet bronchodilatateur, dû peut être à un blocage de la sécrétion d'histamine (101), elle diminue les résistances pulmonaires, mais pour certains auteurs, cet effet est inexistant chez le prématuré.

Ces répercussions pulmonaires améliorent l'hématose et par conséquent diminuent le risque de voir se développer une hypoxie, grande responsable d'apnée.

Il est donc certain que la Théophylline n'a pas une action ponctuelle bien déterminée, mais une action plus vaste, bénéfique sur les centres, les poumons et les chémorécepteurs périphériques.

Pour tenter de préciser le mode d'action de la Théophylline qui reste en définitive très imprécis dans la littérature, nous avons étudié 50 enregistrements polygraphiques de sommeil, recueillis chez 15 prématurés à l'hôpital Sainte-Eugénie dans le service du Professeur GILLY, sous la direction du Docteur M.J. CHALLAMEL.

Ces enregistrements recueillent simultanément :

- La respiration par une ceinture en caoutchouc graphitée placée à la jonction thoraco-abdominale ou plus récemment par themistance nasale, permettant ainsi de dépister les pauses respiratoires obstructives.
- Le rythme cardiaque.
- L'électroencéphalogramme.
- L'électromyogramme de la houppe du menton.

17 tracés ont été effectués avant la mise sous Théophylline, 23 pendant le traitement, 10 dans les jours qui ont suivi l'arrêt de la thérapeutique.

Ces différents tracés furent comparés à ceux obtenus chez 44 nouveau-nés non apnéiques lors d'une étude préalable.

Sur les tracés, ont pu être différenciées des pauses respiratoires

- de 2 à 10 secondes,
- de 10 à 20 secondes,
- de plus de 20 secondes, synonymes d'apnée.

Tous les enregistrements comportent au moins un cycle de sommeil complet (sommeil agité, sommeil transitionnel et sommeil calme).

Il faut préciser malgré tout, qu'ils furent limités dans le temps, aussi, et surtout du fait de la variabilité de la fréquence des pauses au cours du nycthémère et même d'un jour à l'autre, chez le nouveau-né apnéique, nous nous sommes refusé d'entreprendre un travail statistique sur ces données.

Sans détailler les résultats obtenus, nous rapportons ici les principales constatations ayant un rapport direct avec notre sujet :

- Tout d'abord, pour 100 nouveau-nés, le nombre de pauses, quelle que soit leur durée, est beaucoup plus important dans le groupe des 15 prématurés apnéiques que dans le groupe des 44 prématurés eupnéiques.

- Chez les nouveau-nés eupnéiques, les pauses de moins de 20 secondes apparaissent surtout lors du sommeil agité et lors du sommeil transitionnel (43) (44) (48) (55) (130), alors que chez les enfants apnéiques elles se produisent à tous les stades du sommeil (124) (56) (57).

- Dans le groupe des 15 apnéiques, une respiration périodique (selon la définition de RIGATTO) apparaît beaucoup plus fréquemment que chez les non apnéiques (9/15).

- Mais ce qui est le plus important, ce sont les constatations faites sur les enregistrements répétés à intervalles réguliers lors du traitement théophyllinique. Compte tenu de la maturation des centres respiratoires en fonction du temps, ce médicament ne joue pas sur le nombre des pauses respiratoires et n'améliore pas la tendance à la respiration périodique. Elle ne semblerait donc pas modifier la prédisposition aux apnées des prématurés, mais diminuerait simplement leur durée, entraînant ainsi la disparition des véritables apnées de plus de 20 secondes.

Au premier abord, ces résultats semblent contredire les observations cliniques. Cependant, ils font remarquer que la Théophylline n'intervient peut être pas sur l'activité des centres respiratoires puisque quantitativement elle n'influence pas les pauses. Elle ne mature pas les centres respiratoires et n'augmente pas, comme on le pensait, leur sensibilité à la Pa CO_2 .

Son effet se limitant à une simple diminution de la durée des pauses, son action pourrait donc être uniquement périphérique, au niveau des facteurs qui augmentent la durée des apnées (amélioration de la CRF, action bénéfique sur les chémorécepteurs, effet bronchodilatateur).

En définitive, cette étude comparative d'un groupe de prématurés apnéiques traités et d'un groupe non traité, nous confirme que l'utilisation de la Théophylline doit être considérée comme tout à fait bénéfique, puisqu'elle a permis de diminuer notablement la durée d'évolution des pauses et par voie de conséquence les risques de séquelles neurologiques qui pouvaient en résulter.

Les faibles posologies utilisées, surtout au début de notre expérience ont laissé en début de traitement une période d'inefficacité dangereuse que seule une dose de charge de Théophylline pourra faire disparaître.

Par ailleurs, étant donné l'inefficacité de la Théophylline sur les pauses symptomatiques, ce traitement peut être considéré comme un véritable test thérapeutique des apnées idiopathiques du prématuré.

Le mode d'action de la Théophylline, bien qu'encore imprécis nous semble être surtout périphérique, mais, comme pour ses effets secondaires, que nous allons envisager maintenant, il nous manque aujourd'hui un recul suffisant pour conclure définitivement.

II - Les effets secondaires de la Théophylline.

Nous venons donc d'apporter une preuve supplémentaire de l'efficacité de la Théophylline sur les pauses.

Sur le plan pratique, son emploi ne soulève pas de difficultés particulières, mais il peut être freiné par sa relative toxicité.

Aussi, parallèlement, nous avons surveillé étroitement l'apparition d'effets secondaires, parmi ceux-ci trois problèmes ont plus particulièrement retenu notre attention :

- le retentissement sur le système nerveux central ;
- le retentissement sur la croissance staturo-pondérale ;
- l'effet sur le rythme cardiaque.

Après avoir envisagé successivement ces trois points, nous examinerons les autres effets secondaires susceptibles d'être observés et nous préciserons ceux que l'on a réellement constatés en pratiques quotidiennes, aux posologies prescrites.

Comme pour toute nouvelle thérapeutique en période néo-natale le recul actuel est insuffisant ; nous sommes donc forcé d'émettre des réserves sur les effets secondaires possibles à long terme de cette nouvelle thérapie.

1 - Effets secondaires sur le système nerveux central.

15 des 24 enfants mentionnés dans notre étude comparative ont été revus en consultation dans le service et leur développement psycho-moteur analysé à 2 mois et à 6 mois d'âge réel (tableaux n° 4 et n° 5).

Un enfant a été perdu de vue (n° 10) et les deux derniers hospitalisés (n° 23 - n° 24) ne permettent pas d'avoir un recul suffisant pour juger.

Légende tableau n° 4

Evolution psychomotrice durant les 6 premiers mois de vie, des 8 prématurés vivants du Groupe 1.

OBSERVATION	38 a 41 Sem	AR DE 2 mois	AR DE 6 mois
N° 1	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N° 2	HYPOTONIE GLOBALE	HYPOTONIE GLOBALE	HYPOTONIE GLOBALE
N° 5	HYPOTONIE AXIALE	HYPOTONIE AXIALE	NORMALE
N° 6	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N° 8	NORMALE	NORMALE	HYPOTONIE AXIALE RETARD DE 3 mois
N° 9	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N° 10	NORMALE		
N° 12	HYPERTONIE SEGMENTAIRE EEG : SIGNES IRRITATIFS	NORMALE	NORMALE

- TABLEAU N° 4 -

Légende tableau n° 5

Evolution psychomotrice durant les 6 premiers mois de vie des 10 prématurés vivants du Groupe 2.

OBSERVATION	38 à 41 Sem	AR DE 2 mois	AR DE 6 mois
N°13	NORMALE	HYPERTONIE SEGMENTAIRE	HYPERTONIE SEGMENTAIRE
N°14	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N°15	NORMALE	NORMALE	HYPERTONIE SEGMENTAIRE
N°16	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N°17	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N°18	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N°20	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N°21	NORMALE	NORMALE	NORMALE
N°23	EXAMEN NEUROLOGIQUE NORMAL. POINTES ONDES A l'eeeg		
N°24	NORMALE		

• Dans le premier groupe, sur les 7 enfants examinés :

. 2 présentaient une évolution imparfaite :

- un retard psycho-moteur à 6 mois avec hypotonie axiale franche (n° 8).
- un état neurologique imparfait avec hypotonie axiale (n° 2).

- . Dans l'observation n° 5, l'hypotonie axiale notée à terme et à l'âge de 2 mois disparût au 6ème mois et l'examen neurologique fut alors considéré comme normal.
- . Enfin si le pronostic néonatal du malade n° 12 semblait péjoratif en raison d'une hypertonie et de signes irritatifs à l'EEG, tout rentra dans l'ordre dès le 2ème mois.

• Dans le deuxième groupe, on relève, chez 2 enfants sur 8, des troubles évolutifs (observations n° 13 et n° 15) :

- . une hypertonie segmentaire est notée dans les deux cas au sixième mois, mais elle était déjà présente au deuxième mois dans l'observation n° 13.

De plus, dans l'observation n° 23, des pointes ondes apparaissent à l'électroencéphalogramme à la période du terme, alors que l'examen neurologique est normal ; elles ne permettent cependant pas de faire un pronostic à long terme. La classification de ce dossier dans les pauses idiopathiques peut, comme nous l'avons vu, prêter à discussion, et nous ne devons certainement pas attribuer à la Théophylline un rôle favorisant sur l'apparition des signes électriques car le médicament a été arrêté à la 36ème semaine et les signes irritatifs sont apparus à la 39ème semaine.

• Curieusement, dans le premier groupe les évolutions défavorables sont observées chez les 2 enfants qui ont pausé peu de temps (1 jour pour le n° 2 et 2 jours pour le n° 8). Par contre, dans les deux cas, la simple stimulation étant insuffisante, l'Ambu a dû être employé pour vaincre les pauses. Ces apnées ne s'accompagnèrent par contre jamais de bradycardie.

• Dans le deuxième groupe, plus logiquement, ce sont les enfants qui ont présenté les plus longues pauses qui ont eu une évolution troublée.

• En définitive, dans cette série restreinte de 18 malades, on ne peut pas mettre en évidence une amélioration significative de l'évolution des enfants traités par la Théophylline par rapport à ceux qui n'ont pas été traités.

On peut tout de même confirmer que ce médicament n'a pas provoqué d'altération neurologique particulière chez les prématurés qui en ont bénéficié.

2 - Effets secondaires sur la croissance.

Nous avons utilisé, pour cette étude, les courbes de BOURLON et SEMPE (23), établies d'après l'évolution du poids, de la taille et du périmètre crânien de 119 prématurés bien portants, hospitalisés dans le service du Professeur BETHENOD.

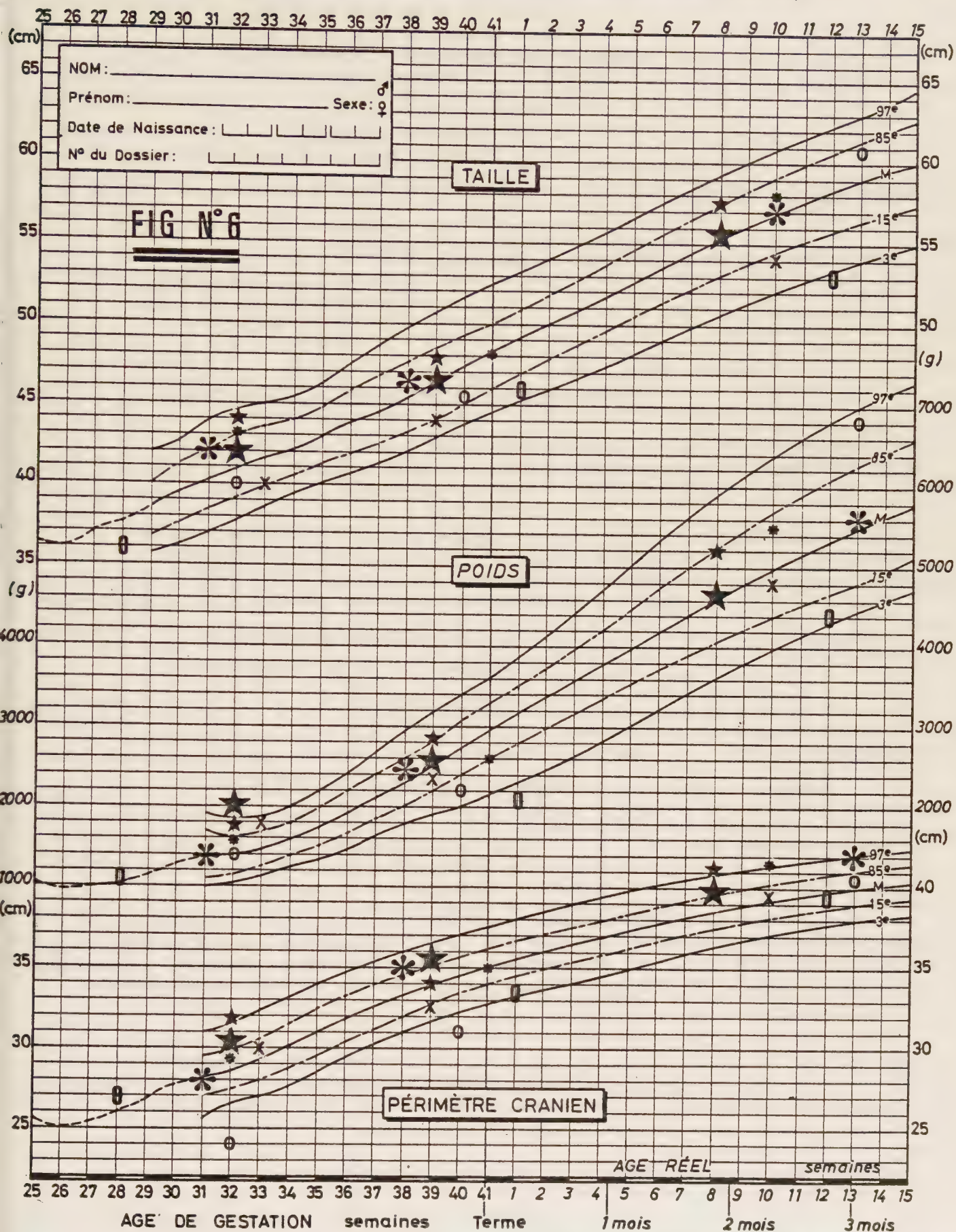
Légende figure n° 6

Evolution graphique de la taille, du poids et du périmètre crânien de
7 prématurés ayant eu un traitement par la Théophylline.

COURBES DE CROISSANCE DES PRÉMATURÉS

(de la 31^{ème} semaine de gestation à la 15^{ème} semaine après le terme)

59



Ces courbes expérimentales sont disponibles à

Courbes établies à partir d'une étude longitudinale de la croissance du poids, de la taille et du périmètre crânien chez 119 prématurés de moins de 31 semaines d'âge gestationnel (Thèse Lyon 1973, N° 59) par J.-P. Bourlon, M. Sempé et G. Pedron.

Travail du service de Pédiatrie Néonatale du Pr. M. Bethenod, Hôpital d'enfants Debrousse.

Ces courbes reflètent la croissance extra-utérine du prématuré, de la 31ème semaine à la 15ème semaine après le terme.

Nous avons pu réaliser ces courbes pour 7 enfants du groupe 2 suivis en consultation et nous les avons comparées à la moyenne. Les résultats apparaissent sur la figure n° 6.

6 enfants sur 7 ont une progression de taille, de poids et de périmètre crânien équivalente à la majorité des prématurés.

Dans un cas, la prise de poids et de taille est à la limite inférieure des valeurs acceptables.

La Théophylline n'intervient donc pas sur la croissance des prématurés ainsi que SHANNON l'avait noté (125).

3 - Effets secondaires sur le rythme cardiaque.

Le matériel de surveillance de l'unité de réanimation néonatale de l'hôpital Debrousse nous a permis d'étudier l'évolution du rythme cardiaque sous Théophylline chez 7 enfants.

Tous les malades sont en permanence sous monitoring cardio-respiratoire THOMSON. L'ensemble des informations recueillies est enregistré par un ordinateur qui restitue toutes les 8 heures, sur imprimante, une fiche de renseignements pour chaque enfant, sur laquelle sont consignées, heure par heure :

- . le rythme cardiaque maximum et le rythme minimum ;
- . la moyenne du rythme cardiaque.

Nous reproduisons ici deux courbes caractéristiques (figures n° 7 et n° 8).

- . Le tracé n° 7 correspond aux prématurés victimes d'apnées et de bradycardie.
- . Le tracé n° 8 aux prématurés ayant fait uniquement des apnées isolées.
- . L'évolution du pouls est comparée à la posologie donnée en mg/kg/6h. Chaque point correspond à la valeur moyenne du rythme cardiaque enregistrée sur un intervalle de 8 heures par l'ordinateur.

La première courbe fait apparaître le rôle favorable de la Théophylline sur la bradycardie et donc indirectement sur les apnées. Au bout de 20 heures de traitement, les accès bradycardiques disparaissent et le pouls se stabilise autour de 135 - 150 battements par minute, malgré une posologie relativement élevée de 1,5 à 2 mg/kg/6h.

La deuxième courbe montre les variations rythmiques avant et pendant le traitement. Une dose de 1,8 mg/kg/6h ne provoque aucune modification alors qu'une dose de 3 mg/kg/6h accroît le rythme cardiaque de 20 à 25 pulsations par minute.

Ces deux exemples-types sont le reflet de l'évolution cardiaque observée chez nos prématurés. Ils soulignent d'une part l'efficacité thérapeutique de la Théophylline et d'autre part, son effet tachycardique qui ne se manifeste qu'avec des quantités supérieures à 2 mg/kg/6h.

Légende figure n° 7

24 heures après la mise en route du traitement disparition des bradycardies et stabilisation du rythme cardiaque autour de 140/mn.

Légende figure n° 8

Sous 2 mg/kg/6h le rythme cardiaque n'est pas modifié par rapport à ce qu'il était avant.

Sous 3 mg/kg/6h enregistrement d'une nette tendance à la tachycardie.

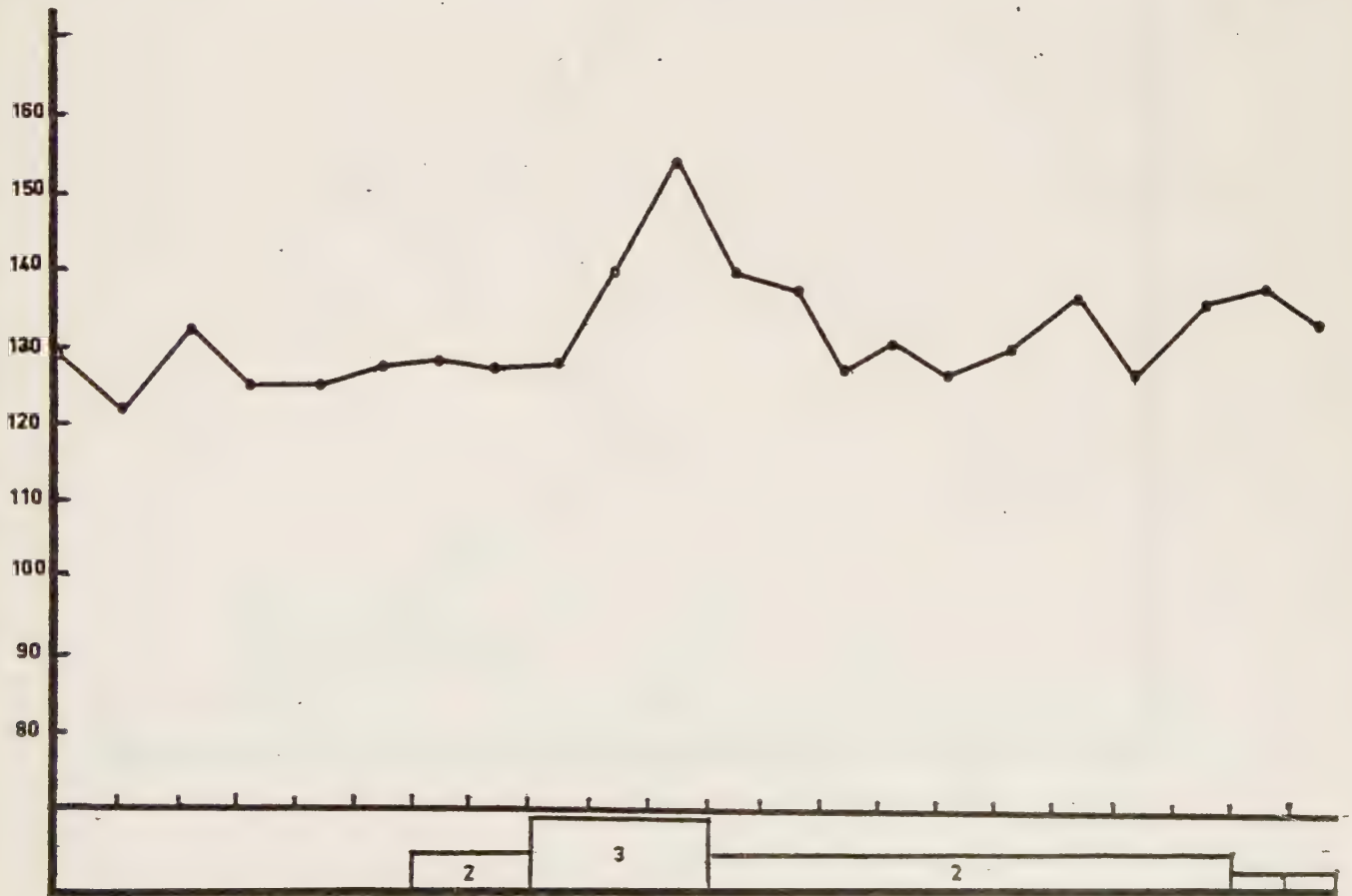
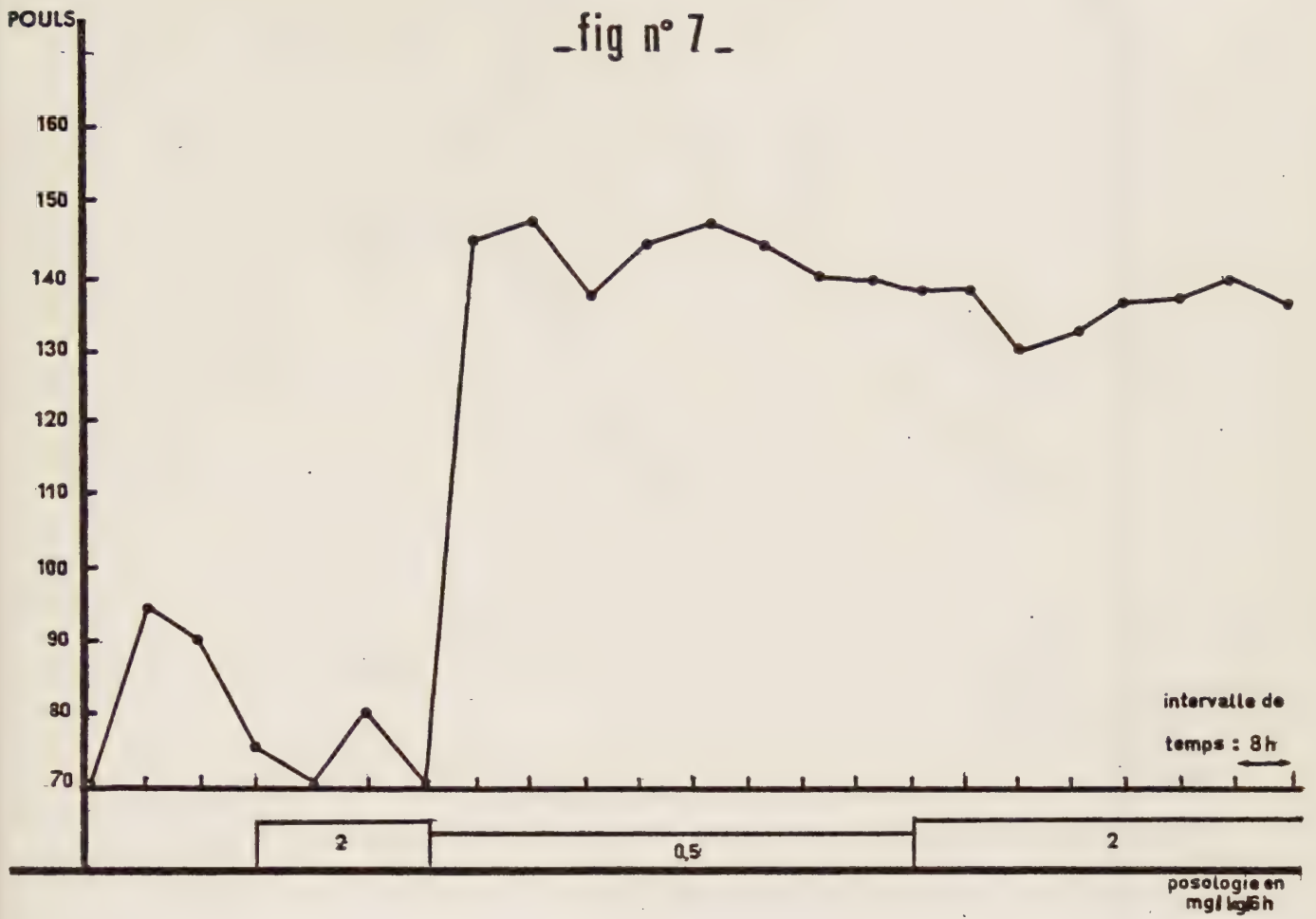
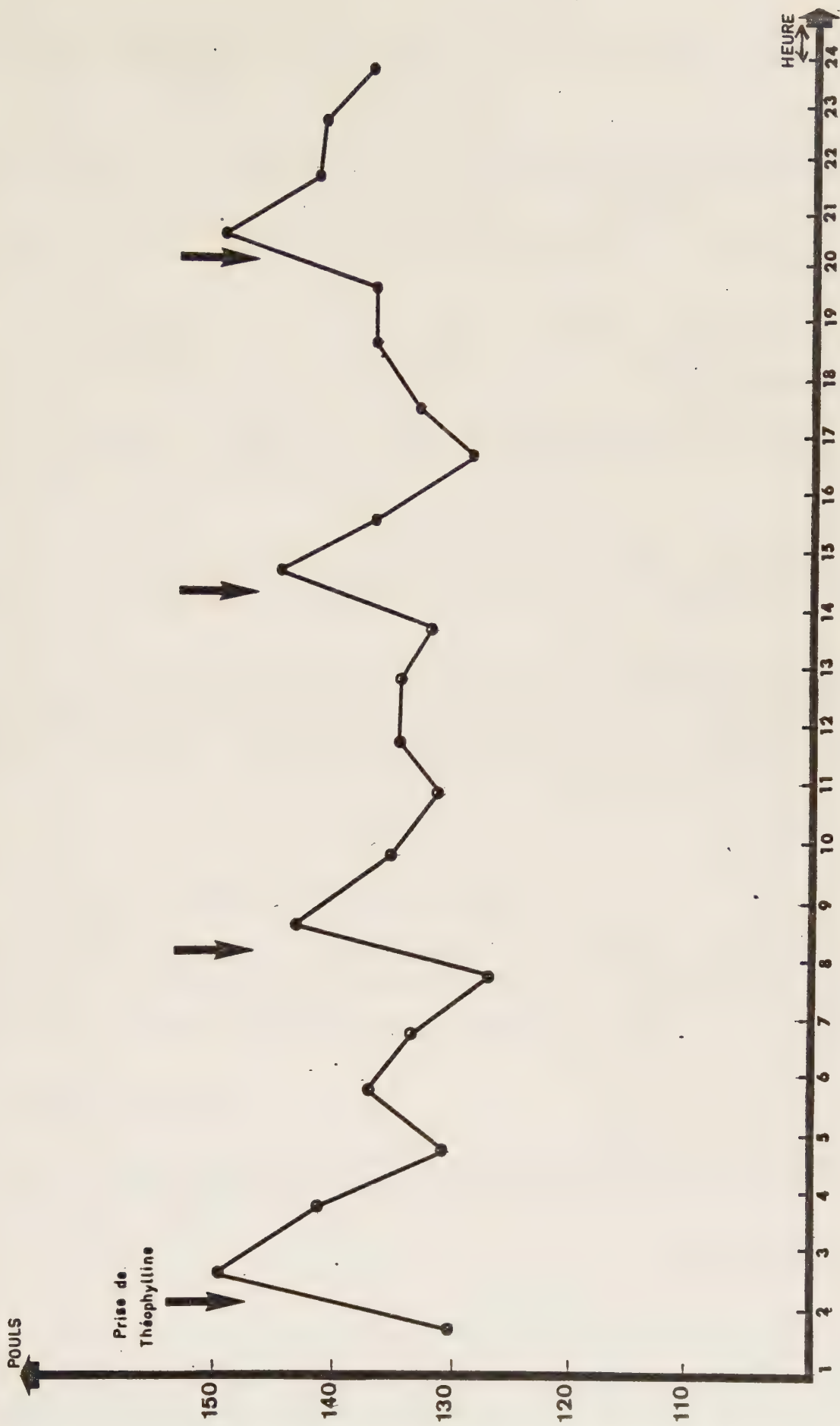


fig n° 8

Légende figure n° 8 bis

Evolution sur 24 heures de la moyenne horaire du rythme cardiaque chez un prématuré recevant quatre prises de Théophylline par jour.

On note une tachycardie uniquement durant l'heure qui suit la prise médicamenteuse.



—fig n° 8^{BIS}—

SHANNON, en administrant une moyenne de, 3,41 mg/kg/6h chez ses 17 prématurés, constate aussi une augmentation de 18 pulsations minute faisant progresser la moyenne des pulsations de 155 à 173 par minute.

Par ailleurs, les données de l'ordinateur ont révélé une accélération du rythme cardiaque de 12,5 % dans la demi-heure qui suit la prise médicamenteuse, puis un retour au rythme normal dès la deuxième tranche horaire.

Cette constatation est illustrée par la figure n° 8 bis qui reproduit l'évolution du pouls de l'un des 7 enfants sur une période de 24 h.

Deux restrictions sont à faire malgré tout sur ce chapitre :

- . les 7 enfants étudiés n'ont malheureusement pas eu de dosage de Théophylline ;
- . d'autre part, nous n'avons pu les suivre que peu de temps (en moyenne 5 jours) car ils ont été transférés ensuite dans l'unité des prématurés qui ne possède pas ce type de surveillance.

En conclusion, l'effet tachycarde de la Théophylline est indéniable (146), surtout dans l'heure qui suit son administration, mais il est modéré aux doses thérapeutiques utilisées.

Il faut de plus se méfier d'une surveillance clinique ponctuelle du pouls qui peut être faussé par la manipulation de l'enfant ; en effet, on trouve alors fréquemment des tachycardies à 180 ; elles ne doivent pas être considérées comme pathologiques et faire suspendre le traitement. Seules les tachycardies constantes indiquées par le monitoring seront prises en considération.

4 - Autres effets secondaires possibles.

En dehors de ces trois retentissements particuliers, d'autres manifestations cliniques ou biologiques peuvent survenir chez le prématuré sous Théophylline.

Nous allons les passer en revue rapidement. Elles intéressent :

4-1. La sphère digestive

La Théophylline, par son effet irritant sur la muqueuse intestinale serait génératrice d'entérocologie (96). Nous n'avons pas constaté cette complication sur l'ensemble de nos malades traités.

Elle active la production de gastrine et donc la sécrétion gastrique en pepsine et en ions H⁺.

D'autre part, elle possède une action antipéristaltique sur le tube digestif, ce qui explique les fréquents ballonnements abdominaux, sans arrêt des matières et des gaz ni vomissements, rencontrés chez nos prématurés et ayant nécessité chez deux d'entre eux une suspension momentanée de l'alimentation ainsi qu'une diminution de la posologie. Dans tous les cas, ce phénomène fut régressif.

4-2. Le système nerveux

Comme nous l'avons dit, la Théophylline a des effets bénéfiques sur le plan neurologique à long terme. En cours de traitement, sur les 10 prématurés traités, nous n'avons pas constaté de manifestations convulsives et les électroencéphalogrammes pratiqués sur tous les prématurés mis sous Théophylline n'ont jamais montré de signes irritatifs (sauf l'observation n° 23 dont on a dit ce qu'il fallait en penser).

Les convulsions doivent malgré tout rester une contre-indication formelle à son emploi.

Cependants 2 enfants (n° 14 et n° 21) ont présenté des épisodes d'agitation motrice anormale, mais qui n'a jamais imposé l'arrêt du traitement.

4-3. L'appareil cardio-vasculaire

Il a été avancé que la Théophylline empêchait la fermeture du canal artériel (76).

4 fois, nous avons noté un souffle de canal artériel asymptomatique (observations n° 16 - 17 - 23 - 24).

D'après certains auteurs, la Théophylline potentialiserait les Prostaglandines expliquant ainsi son action sur le canal artériel, mais pour d'autres elle serait en fait un antagoniste. Ce point reste donc à préciser (88).

Son rôle activateur du vague doit la rendre dangereuse chez les prématurés digitalisés, puisqu'elle renforce le risque de bradycardie induit par la Digitale.

Cette constatation nous semble néanmoins paradoxale, car son action chronotrope positive prime de toute évidence sur l'action vagale indésirée.

Nous n'avons pas eu d'indication de tonicardiaque au cours d'un traitement par la Théophylline. Notre manque d'expérience ne nous permet donc pas d'infirmier ou de confirmer cette action.

Toutefois, son emploi est à éviter chez les enfants dont le myocarde est hyperexcitable car, seulement dans cette circonstance, elle favorise les arythmies par une augmentation des acides gras libres (77) (89).

Enfin, nous n'avons enregistré aucune perturbation significative de l'état tensionnel de nos enfants confirmant ainsi les travaux déjà effectués (17) (133).

4-4. Sur le plan métabolique

Le ionogramme sanguin, la calcémie et la glycémie furent étroitement surveillés :

. Aucun trouble calcique ne fut remarqué, ni hypercalcémie, ni hypocalcémie.

Chez le prématuré, l'action de la Théophylline sur le Calcium est difficile à préciser, les avis sont très différents :

- quelques auteurs ont démontré qu'elle était hypocalcémisante parce qu'elle stimulait la sécrétion de Calcitonine (108).
- Une étude sur le rat parathyroïdectomisé a prouvé qu'elle normalise l'hypocalcémie même après néphrectomie grâce, probablement, à une action osseuse (20).
- D'autres enfin suggèrent qu'elle active la Parathormone (24).

. Aucune variation franche de la Magnésémie ne s'est manifestée. Il semble pourtant que l'on peut observer des hypomagnésémies expérimentales chez le mouton traité (80).

. Quant à la phosphorémie, elle est restée sensiblement normale, bien que l'on ait déjà trouvé une hypophosphorémie sous Théophylline.

. De même la régulation de la glycémie dans notre série n'a pas été perturbée. On sait que la répercussion sur la glycémie est la résultante d'actions diverses à la fois sur la glycogénolyse, la néoglycogénèse et sur l'utilisation périphérique du glucose, par l'intermédiaire d'une augmentation de la sécrétion d'Insuline et de Glucagon (10) (45).

L'injection intra-veineuse de 2,5 mg et de 5 mg/kg d'Aminophylline élève nettement en dix minutes, la glycémie de 0,35 à 0,75 et de 0,60 à 0,75 respectivement, pour se stabiliser ensuite en plateau pendant cinquante minutes (6).

Il est probable donc que la stimulation du Glucagon prend le pas sur celle de l'Insuline mais l'hyperglycémie qui en résulte est éphémère.

. Enfin l'équilibre hydroélectrolytique n'a pas été affecté par l'apport médicamenteux.

En définitive, malgré ses multiples propriétés tant directes que indirectes par l'intermédiaires des sécrétions hormonales qu'elle favorise, la Théophylline ne produit pas de rupture d'équilibre chez le prématuré, que ce soit sur le plan viscéral, métabolique ou comportemental.

Le recul n'est sans doute pas suffisant pour conclure définitivement mais après deux années d'expérience, aucun effet toxique notable n'est apparu.

Les troubles secondaires engendrés, à savoir la tachycardie modérée et de courte durée, le ballonnement abdominal et l'agitation, ne doivent pas être un frein à l'utilisation quotidienne de cette thérapeutique dont le maniement par ailleurs nous paraît sans danger majeur, sous réserve du contrôle du taux sérique.

L'étude clinique que nous avons menée a donc mis en évidence l'efficacité et l'absence de toxicité de cette thérapeutique aux doses utilisées.

Envisageons maintenant la deuxième partie de ce travail : l'étude pharmacologique.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

INTRODUCTION

Cette étude pharmacologique de la Théophylline a été réalisée sur 16 prématurés venant de trois services de néonatalogie différents :

- 5 prématurés ont été hospitalisés dans le service de néonatalogie du Professeur BETHENOD de Janvier à Septembre 1977. Quatre d'entre eux sont déjà connus par l'étude clinique (observations n° 14 - 15 - 23 - 24 du groupe 2). Le cinquième a présenté des pauses respiratoires au décours d'une Maladie des Membranes Hyalines et n'a donc pas été retenu dans les 12 dossiers de pauses idiopathiques.
- 8 prématurés ont été suivis durant la même période dans le service du Professeur GILLY à l'hôpital Sainte-Eugénie. 7 enfants firent des apnées idiopathiques, un, des apnées secondaires à une septicémie à Moraxella.
- Enfin figurent ici trois prématurés, hospitalisés à l'Hôpital Bellevue de Saint-Etienne durant les neuf premiers mois de 1977 dans le service du Professeur FREYCON.

L'ensemble des dosages plasmatiques effectués chez ces 16 enfants a été réalisé dans le Laboratoire de Biologie et l'hôpital Debrousse dirigé par le Professeur COTTE. Les manipulations ont été pratiquées par Mademoiselle BORY.

La technique employée, la chromatographie en phase liquide à haute pression, encore nommée chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est aussi rapide, précise et efficace que la chromatographie en phase gazeuse (1) (136) (66) (126).

La spectrophotométrie en ultra-violet (123) est à l'heure actuelle généralement délaissée au profit de ces deux méthodes.

La HPLC a été choisie pour ses avantages pratiques lui permettant d'analyser les produits biologiques les plus divers. Elle n'est limitée ni par la volatilité ni par la stabilité thermique de l'échantillon.

Il est probable que dans un proche avenir l'immunoenzymologie viendra supplanter la chromatographie. Cette technique est déjà appliquée dans le laboratoire de Debrousse aux dosages de la Digoxine et des anti-comitiaux (37).

Un dosage radio-immunologique commence également à être utilisé par NEESE pour la Théophylline et la caféine (97).

Dans le tableau n° 5 bis sont résumés les caractéristiques expérimentales de notre méthode.

Les échantillons sanguins furent prélevés en macrométhode pour l'enfant ayant un cathéter ombilical, sinon en microméthode.

Le millilitre de sang retiré sur tube sec est ensuite centrifugé puis congelé rapidement à moins 40° centigrade pour obtenir au moins deux cents micro-litres de plasma. Le résultat du dosage est connu en 24 heures.

Les dosages ont toujours été effectués sur le sérum et non sur la salive comme le préconisent certains auteurs (42) (72) (81) car cela nous a paru difficile à réaliser chez le prématuré.

Plusieurs protocoles d'étude purent ainsi être menés à bien, grâce à la mise au point de ce dosage, ils consistent en :

- 1) Une étude de l'absorption digestive de la Théophylline chez 10 prématurés et de son absorption rectale chez 5 autres prématurés.
- 2) Une approche de :
 - la demi-vie
 - des clearances
 - du volume de distribution
 - des taux plasmatiques efficaces.
- 3) Une détermination de la posologie optimum grâce aux études pharmacologiques et cliniques.

Nous avons résumé dans le tableau n° 8 les 16 observations que nous allons utiliser dans cette deuxième partie, avec les principales caractéristiques pharmacologiques que nous avons pu déterminer.

DOSAGE THEOPHYLLINE

<u>Principe</u>	H.P.L.C. partage "en phases inversées"
<u>Méthode</u>	Etalonnage interne
<u>Etalon</u>	Diphylline
<u>Phase stationnaire</u>	O.D.S. Sphérisorb 5 µm
<u>Phase mobile</u>	Méthanol 40 H ₂ O 60 (v/v)
<u>Débit</u>	0,75 ml/mn
<u>Pression</u>	70 bars
<u>Pompe</u>	ORLITA DMP AE 10.4
<u>Injecteur</u>	TOUZART et MATIGNON, injection de 5 µl par seringue à travers un septum
<u>Colonne</u>	L = 15 cm ; I.D. = 4,6 mm.
<u>Détecteur</u>	U.V. 254 nm ALTEX.
<u>Enregistreur</u>	W + W ELECTRONIC - Sensibilité 0,02 Enregistrement 0,5 cm/mn.
<u>Intégrateur</u>	AUTOLAB SYSTEM I
<u>Matériel</u>	Liquides biologiques
<u>Prise d'essai</u>	200 µl
<u>Extraction</u>	Ether éthylique 70 Dichlorométhane 40 (v/v)

TABLEAU N° 5 Bis

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

PLAN

- I - Etude de l'absorption de la Théophylline.
 - 1 - *Matériel et Méthode.*
 - 2 - *Résultats et discussion.*
- II - Etude de la demi-vie, de la clearance et du volume de distribution de la Théophylline chez le prématuré.
 - 1 - *Matériel et Méthode.*
 - 1-1. La demi-vie.
 - 1-2. La clearance.
 - 1-3. Le volume de distribution.
 - 2 - *Résultats et discussion.*
- III - Etude du taux sanguin thérapeutique de la Théophylline.
 - 1 - *Matériel et Méthode.*
 - 2 - *Résultats et discussion.*
 - 2-1. Plusieurs remarques générales peuvent être tirées de ces différentes courbes.
 - 2-2. Remarques complémentaires.
- IV - Etude de la posologie.
 - 1 - *Travaux chez l'enfant et l'adulte.*
 - 2 - *Détermination des posologies chez le prématuré.*
 - 2-1. Dose théorique d'entretien.
 - 2-2. Dose d'entretien proposée.
 - 2-3. Dose d'attaque.
 - 2-4. Deux éléments restent à préciser.
- V - Protocole de traitement et de surveillance des apnées.

I - Etude de l'absorption de la Théophylline.

1 - Matériel et Méthode

. Cinq prématurés ont reçu une dose unique de 2 mg/kg et cinq de 6 mg/kg en solution alcoolique à 20 %.

Elle a été administrée par sonde gastrique à distance des repas à l'aide d'une seringue graduée en dixième de millilitre, purgée ensuite avec dix centimètres cube d'air afin d'éviter que la solution reste dans la sonde.

Les prélèvements sanguins ont été répétés à 30 minutes, 1 heure, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h après l'injection pour le test à 2 mg/kg et à 30 minutes, 1 heure, 2 h, 3 h, 4 h, 12 h, 24 h, 48 h pour l'épreuve à 6 mg/kg.

. L'absorption rectale a été jugée sur 5 prématurés recevant la solution de Théophylline par l'intermédiaire d'une sonde enfoncée de cinq centimètres dans l'ampoule rectale.

2 - Résultats et discussion

• Les figures n° 9, 10 et 11 schématisent l'évolution des taux plasmatiques enregistrés.

. La figure 9 démontre qu'après une prise buccale de 2 mg/kg, les 5 prématurés ont un taux maximum moyen de 2,3 mg/l. Dans 2 cas, le pic apparaît dès la première heure, s'élevant jusqu'à 2,9 mg/l pour se maintenir en plateau durant au moins 6 heures. Dans les 3 autres cas, le taux sanguin maximum n'est atteint qu'à la deuxième heure.

. La figure n° 10 permet de constater qu'avec 6 mg/kg, le pic maximum moyen est de 7,5 mg à la première heure pour 1 cas et à la troisième heure pour 4 enfants. Une demi-heure après la prise, le taux moyen est déjà de 3,5 mg (variation de 2 à 8,5 selon les enfants), puis à partir de 12 heures et jusqu'à 24 et 48 heures s'amorce une très lente décroissance des concentrations plasmatiques.

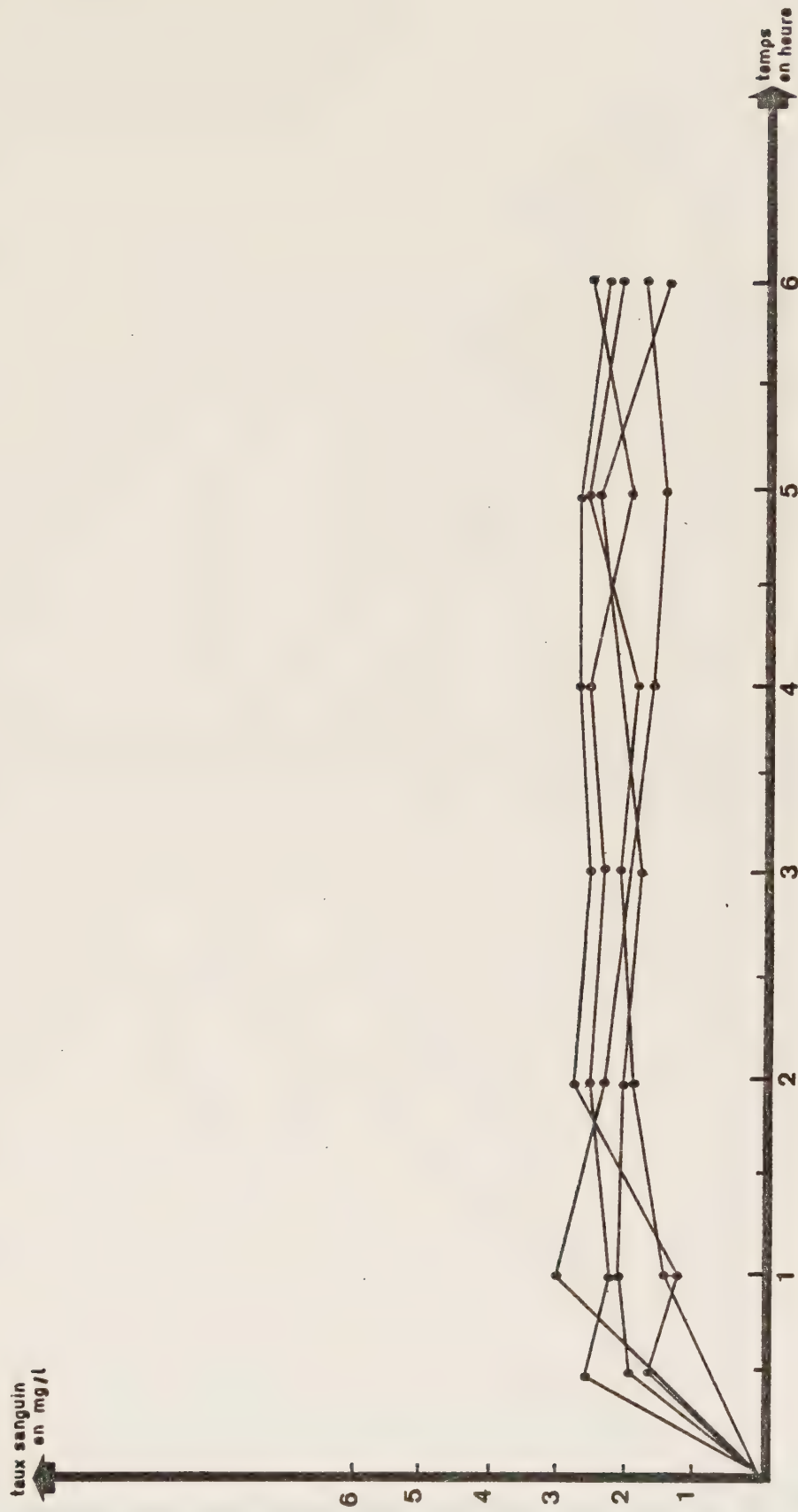
. La figure n° 11 représentant la voie rectale, le pic se dessine au bout de deux heures pour une dose de 2 mg/kg. Sur les 5 prématurés, 3 seulement ont pu absorber la Théophylline avec un taux maximum moyen de 1,1 mg/l, alors que les 2 autres ont des taux non détectables techniquement (c'est-à-dire inférieur à 0,50 mg/l).

• D'après ces résultats, on peut affirmer que la solution alcoolique de Théophylline per os permet d'obtenir des taux sanguins satisfaisants non pas avec une dose de 2 mg/kg mais avec une dose de 6 mg/kg.

Le prématuré a donc une bonne absorption digestive, supérieure même à celle de l'adulte car son acidité gastrique facilite l'absorption (125).

Légende figure n° 9

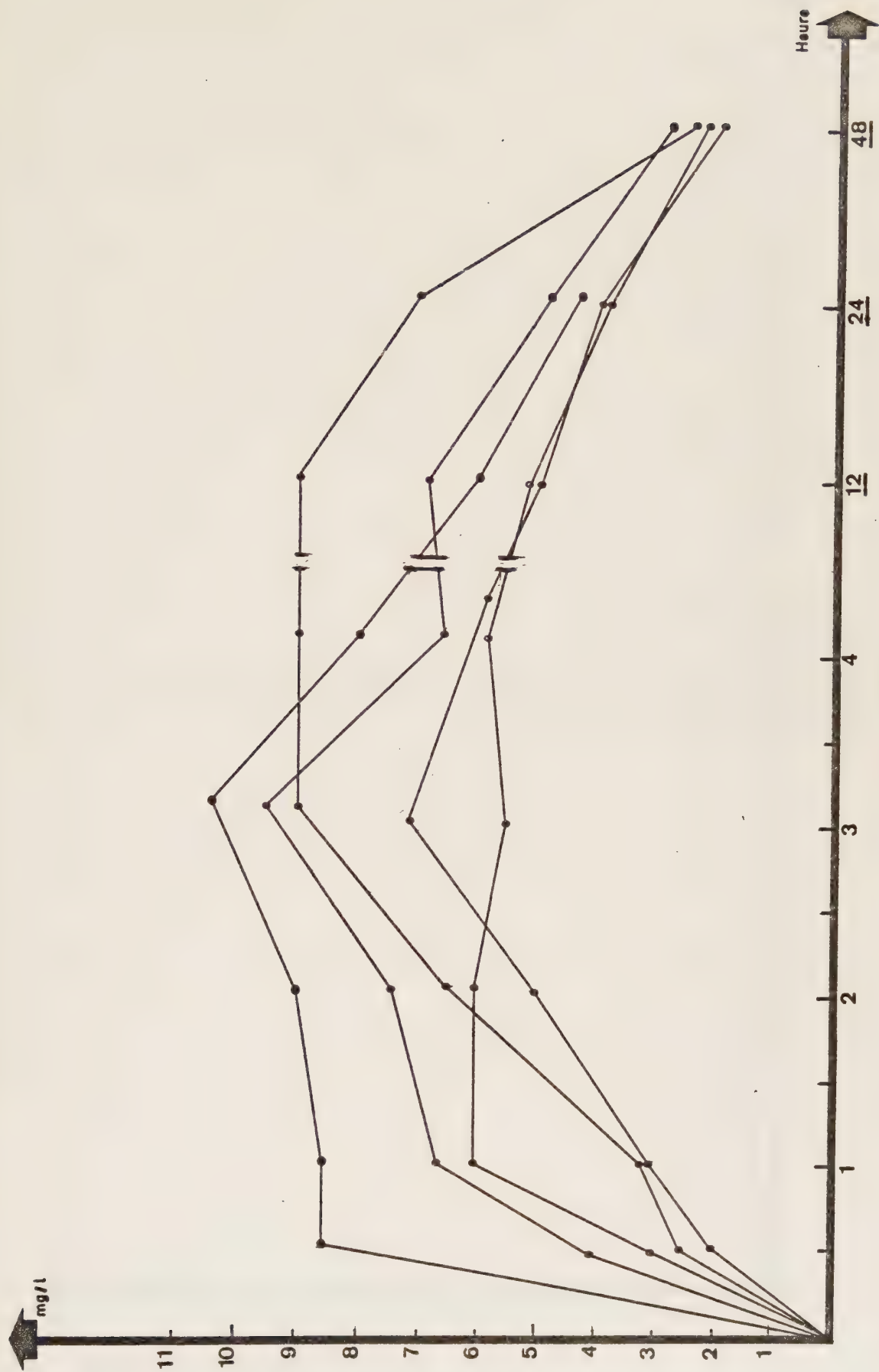
Evolution sur 6 heures des taux plasmatiques après une prise unique par voie orale de 2 mg/kg de Théophylline.



- fig n°9 -

Légende figure n° 10

Evolution sur 48 heures des taux plasmatiques après une prise orale de 6 mg/kg de Théophylline.



- fig n° 10 -

Légende figure n° 11

Evolution sur 12 heures des taux plasmatiques après une prise par voie rectale de 2 mg/kg de Théophylline.



- fig n° 11 -

L'emploi de la solution alcoolique accroît également le pourcentage d'absorption (62) sans risque pour la muqueuse gastrique. Malgré tout, depuis le début de son utilisation, nous avons augmenté par sécurité la concentration de notre préparation afin de diminuer l'apport d'alcool.

- Si l'on compare le taux plasmatique maximum de 3 mg/l obtenu après injection intra-veineuse de 2 mg/kg (4), au taux de 2,3 mg/l obtenu après une prise orale identique, on peut en déduire un taux d'absorption de l'ordre de 75 %.

- Selon WELLING (145), l'alimentation peut intervenir sur l'absorption. Cet auteur a prouvé qu'un repas riche en protéines augmente l'absorption alors qu'un repas riche en Hydrates de Carbone la diminue ; il a montré d'autre part que la Théophylline était mieux absorbée si elle était administrée immédiatement après un repas.

Chez un prématuré la composition des repas n'intervient pas puisque son alimentation est stéréotypée, par contre l'heure de la prise en fonction du dernier repas joue certainement un rôle dans la bioviabilité du médicament.

Ceci justifie sans doute les variations dans le profil des courbes de chaque enfant pris individuellement.

En effet, certains enfants absorbent plus lentement et moins que d'autres. Ces variations individuelles sont retrouvées également par ENEY (42), qui a réalisé 3 courbes d'absorption après une prise orale unique de 6 mg/kg : le taux maximum atteint varie de 4,5 à 10 mg/l (de 5 à 10,5 mg/l dans notre groupe d'enfants).

Or les tracés obtenus par ENEY sont ceux d'enfants asthmatiques de 3 à 16 ans, dont l'alimentation est très différente de celle de nos prématurés, et pourtant cela ne semble pas accentuer les variations observées.

C'est sur la figure n° 10 que les variations individuelles sont les plus importantes. Il existe certainement un problème de solubilité de la Théophylline dans la lumière intestinale, dont le degré varie d'un enfant à l'autre, d'autant plus que les quantités de Théophylline présentes sont plus grandes. Ceci expliquerait la dispersion plus importante des résultats avec 6 mg/kg qu'avec 2 mg/kg.

- Si l'absorption est satisfaisante par voie orale, par contre elle ne l'est pas du tout par voie rectale.

Les résultats sont très décevants : 3 enfants seulement absorbent la Théophylline, et encore incomplètement, puisque les taux plasmatiques sont au moins deux fois plus bas que par voie orale.

Ce n'est certainement pas l'absorption au niveau de la muqueuse qui est deux fois plus faible mais bien la technique d'instillation rectale qui est défectueuse. Les deux prématurés dont les taux sanguins ne s'élèvent pas confirment cette hypothèse.

La Théophylline en solution ne reste pas suffisamment longtemps dans l'ampoule rectale pour être assimilée complètement, soit du fait de l'émission d'une selle intempestive, soit simplement par suintement au niveau de l'anus.

L'usage des suppositoires, suggéré par KUZEMKO (78) (79) permet d'éviter cet inconvénient mais soulève un nouveau problème. Comme on ne connaît pas la répartition de la Théophylline dans le suppositoire, en administrant une fraction de composition non homogène, on ne peut faire un traitement précis ne sachant pas la dose réelle de produit absorbé. C'est pourquoi cette méthode nous paraît en fait incertaine.

• Quant à l'apport intra-veineux conseillé par ARANDA, il nécessite, d'après nous, une perfusion trop longue.

Dans le service, dès que l'enfant ne pause plus, nous ne maintenons pas de perfusion systématique.

On peut même considérer que pour le prématuré apnéique de moins de 1000 grammes, c'est un réel avantage que de pouvoir donner la solution orale, d'administration facile par la sonde de gavage posée dès l'entrée à l'hôpital.

En outre, la pose d'une perfusion chez de tels enfants est souvent mal tolérée d'autant plus que la difficulté de sa réalisation oblige à les piquer plusieurs fois.

. La voie orale semble en définitive la voie la plus facile à manier tout en étant parfaitement fiable.

Envisageons maintenant les constantes pharmacocinétiques de la Théophylline en période néonatale :

II - Etude de la demi-vie, de la clearance, et du volume de distribution de la Théophylline chez le prématuré.

1 - Matériel et Méthode.

1-1. La demi-vie

Son principe de calcul est simple : après une interruption brutale du traitement, on répète quotidiennement le dosage plasmatique afin de suivre sa décroissance, jusqu'à un taux égal ou inférieur à 0,5 mg/l (valeur limite détectable par notre méthode).

Cette décroissance a une évolution exponentielle : aussi pour obtenir une fonction linéaire du taux plasmatique en fonction du temps, les valeurs sont reportées sur une échelle semi-logarithmique.

La demi-vie correspond sur la courbe obtenue à l'intervalle de temps nécessaire pour que le taux sanguin diminue de moitié.

Ce calcul n'a pu être envisagé que chez cinq enfants pour lesquels les modalités de traitement ont répondu aux règles énoncées ci-dessus.

1 - La Clearance

Elle peut être approchée par la concentration plasmatique d'équilibre de chaque enfant.

En effet, une fois un état stable obtenu, on peut considérer que le produit UV (quantité de Théophylline éliminée chaque jour dans les urines) est égal à l'apport quotidien en Théophylline.

Connaissant le taux plasmatique d'équilibre P, on en déduit la clearance :

$$\text{Clearance} = \frac{UV}{P} = \frac{\text{posologie moyenne en traitement d'entretien}}{\text{concentration plasmatique d'équilibre}}$$

P est calculée en faisant la moyenne des taux plasmatiques enregistrés durant le traitement d'entretien.

7 prématurés sur 16 ont échappé à nos investigations, n'ayant pas eu suffisamment de dosages en traitement d'entretien.

1-3. Le volume de distribution

Il fut établi à partir de la formule d'ARANDA (5) :

$$\text{Volume de distribution} = \frac{\text{clearance} \times \text{demi-vie}}{0,693}$$

2 - Résultats et discussion

Les valeurs des trois constantes définies ci-dessus sont rassemblées dans le tableau général n° 8 et dans le tableau n° 6 apparaissent les moyennes obtenues.

On peut constater dans ce dernier que nos résultats sont voisins de ceux obtenus par ARANDA et GIACOIA (4) (29).

ASSAEL (11) en septembre 1977 trouve une demi-vie analogue (27^H) mais une clearance plus basse (12,96 ml/h/kg).

Sur le tableau n° 7 sont rapportées à titre comparatif la demi-vie, la clearance et le volume de distribution du prématuré, de l'enfant et de l'adulte. Les variations sont importantes selon l'âge :

- La demi-vie très longue chez le nouveau-né, diminue chez l'enfant pour augmenter à l'âge adulte, sans jamais atteindre cependant les chiffres du prématuré. Seul l'adulte ayant une insuffisance hépatique, a une demi-vie proche de celle du nouveau-né puisqu'elle a été évaluée dans ce cas à 25,6 heures (109). De même, un allongement de la demi-vie de la Théophylline a été rapporté chez un adulte recevant simultanément de l'Allopurinol et de la Théophylline (140).
- La Clearance évolue parallèlement mais dans le sens opposé. Très basse en période néo-natale, elle augmente chez l'enfant puis diminue chez l'adulte.
- Quant au volume de distribution, il est beaucoup plus important aux premiers jours de vie qu'aux autres tranches d'âge.

L'ensemble de ces constatations confirment que les prescriptions de Théophylline chez le prématuré doivent être faites en adaptant les règles classiques d'utilisation élaborées pour l'enfant et l'adulte.

Légende tableau n° 6

Valeurs de la demi-vie de la clearance corporelle totale et du volume de distribution de la Théophylline chez le prématuré : Résultats personnels comparés aux valeurs publiées.

	demi-vie	volume de distribution	clearance
GIACIOIA (8 Prématurés)	13 à 29 ^h MOYENNE : 19,9 ^h	0,90 L / Kg	39 ml/h / kg
ARANDA (6 Prématurés)	14,4 à 57,7 ^h MOYENNE : 30,2 ^h	0,69 L / Kg	17,6 ml/h / kg
CAS PERSONNELS (9 Prématurés)	20,4 à 38,4 ^h MOYENNE : 27,5 ^h	0,82 L / Kg	24,4 ml/h / kg

Légende tableau n° 7

Rappel des valeurs de la demi-vie de la clearance et du volume de distribution chez l'enfant et l'adulte selon différents auteurs.

	demi-vie (Heure)	volume de distribution (Litre/kilo)	clearance (ml/kg/h)
adulte	MITENKO : 4,63 ELLIS : 5,76 ARANDA : 6,7	MITENKO : 0,30	WEINBERGER : 38,4 MITENKO : 72 ELLIS : 57 ARANDA : 66
jeune enfant	LOUGHNAN : 3 38	LOUGHNAN : 0,25	LOUGHNAN : 100
grand enfant	ELLIS : 3,6 ARANDA : 3,4 MASELLI : 2,65	ARANDA : 0,46	WEINBERGER : 122 ELLIS : 87 ARANDA : 100

Comment expliquer les variations de ces constantes avec l'âge :

- Les variations du volume de distribution dépendent :

- . de la fraction d'eau corporelle par rapport au poids du corps, très élevée chez le prématuré (29).
- . de la faible liaison du médicament aux protéines.

- Les variations de la demi-vie et de la clearance sont dûes essentiellement aux fluctuations du métabolisme hépatique.

L'équipement enzymatique, et en particulier le cytochrome P₄₅₀ est immature, ce qui explique en grande partie l'allongement de la demi-vie (83).

La stimulation de ce cytochrome par les barbituriques diminue la demi-vie, mais nous n'avons pas eu la possibilité d'étudier l'administration conjointe d'un barbiturique et de Théophylline. L'Allopurinol, par contre, bloque les enzymes microsomaux et allonge la demi-vie.

De toute façon, la capacité de métaboliser la Théophylline est très variable d'un enfant à l'autre ce qui justifie les variations des demi-vies retrouvées dans notre série (20,4 à 38,4 heures).

Par ailleurs, il serait intéressant de la comparer aux habitudes maternelle ; il est possible en effet que la tabagie de la mère pendant la grossesse intervienne durant les premiers jours car la nicotine active les enzymes microsomaux.

L'immaturité hépatique est donc responsable de la lenteur de la dégradation de ce médicament chez le prématuré.

D'autre part, il semble que le catabolisme de la Théophylline, mal connu chez le prématuré, emprunte des voies accessoires différentes de celles connues chez l'adulte :

En effet, dès les premiers dosages par chromatographie en phase liquide à haute pression, on constata, après quelques jours de traitement, l'apparition d'un deuxième pic, distinct de celui de la Théophylline, mais dont les variations d'amplitude suivaient fidèlement les variations du taux de notre médicament.

Nous supposâmes alors qu'il s'agissait d'un métabolite de la Théophylline, d'autant plus qu'à l'arrêt du médicament, ce pic disparaissait progressivement, comme la théophyllinémie.

Le spectrophotomètre de masse identifia ce pic comme étant la caféine. Cela mérite des investigations plus précises, mais on peut déjà émettre l'hypothèse très probable que le prématuré transforme dans son organisme la Théophylline en caféine par méthylation.

Chez l'enfant et l'adulte, seule la réaction inverse est possible, c'est-à-dire la transformation de la Caféine en Théophylline.

Cette constatation appelle au moins deux remarques :

* Le choix entre l'administration de Théophylline ou de Caféine n'est plus un problème majeur puisque le prématuré transforme une partie de sa Théophylline en Caféine.

* Par contre, ces deux bases sont actives sur les apnées. La juxtaposition des deux pics fait surgir de nombreuses questions :

- doit-on additionner les deux taux pour avoir la dose sanguine réellement efficace ?
- si le pic de Théophylline est à la limite de la toxicité, le taux de caféine, ajouté fait-il franchir la barrière ?
- l'existence de ces deux pics explique-t-elle que des théophyllinémies basses peuvent être suffisantes pour prévenir les apnées si en fait la caféine vient surajouter son action ?

La découverte de cette voie de catabolisme, propre au prématuré, fait ressortir que la pharmacinétique néo-natale ne se résume pas à la simple immaturité des voies enzymatiques classiques mais qu'elle possède ses propres réactions enzymatiques spécifiques.

Enfin, il est nécessaire de noter qu'entre la première et la quatrième semaine après la naissance, la demi-vie et la clearance se modifient très rapidement (4).

Cela est dû évidemment à la maturation des systèmes enzymatiques hépatiques et sans doute aussi à un processus d'auto-stimulation de la Théophylline sur ses voies de dégradation (29).

Nous verrons plus loin, les conséquences pratiques de ces modifications observées durant les premières semaines de vie.

Quoiqu'il en soit, l'inactivation plus lente de la Théophylline chez le prématuré et son volume de distribution plus important obligent comme nous le verrons à modifier ses modalités d'utilisation lorsqu'on l'emploie en période néo-natale. Nous tenterons de définir au préalable les taux sanguins nécessaires et suffisants pour obtenir une bonne efficacité thérapeutique.

III - Etude du taux sanguin thérapeutique de la Théophylline.

I - Matériel et Méthode.

Dans le tableau n° 2 figurent les seize observations pour lesquelles plusieurs dosages sanguins furent effectués durant toute la durée du traitement.

A partir du mois de Janvier 1977, deux conduites à tenir thérapeutiques différentes ont été adoptées dans les trois services de néo-natalogie. Pour chaque enfant, le protocole fut tiré au sort lors de la mise en route du traitement :

Le Protocole A consistait à donner per os 2 mg/kg/6h de Théophylline en solution alcoolique et à adapter ensuite les posologies selon :

- le taux plasmatique obtenu,
- l'effet sur les pauses,
- l'apparition de manifestations secondaires éventuelles.

Le sort destina ce protocole à dix enfants apnéiques (observations n° 1 - 2 - 3 - 4 - 6 - 7 - 8 - 13 - 15 - 16).

Le Protocole B comprenait une dose de charge de 4 mg/kg puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/6h. Il fut tiré au sort pour 4 observations (n° 9 - 10 - 11 - 14).

Les taux de Théophylline plasmatique furent suivis le plus régulièrement possible, mais quelques enfants n'eurent pas autant de dosages qu'on aurait pu le souhaiter.

D'autre part, deux enfants échappèrent au protocole pour des raisons diverses (observations n° 5 et 12).

Nous avons représenté graphiquement :

- 1) L'évolution des taux sanguins en fonction de la posologie chez les seize prématurés (tracés n° 1 à 16).
- 2) Une courbe de référence pour les 2 populations A et B ayant suivi les protocoles A et B, déterminée après avoir fait les moyennes des posologies et des concentrations plasmatiques (figure n° 12).
- 3) Sur la figure n° 13, nous avons tenté de faire apparaître les taux plasmatiques moyen de chaque enfant, lors de la phase d'entretien thérapeutique, en fonction de la posologie utilisée, afin de montrer leur variabilité.

Pour essayer de préciser le taux thérapeutique efficace, les résultats des dosages ont été analysés en fonction :

- . de l'efficacité thérapeutique ;
- . du temps de latence pour l'obtenir ;
- . des signes de toxicité éventuels .

2 - Résultats et discussion

2-1. Plusieurs remarques générales peuvent être tirées de ces différentes courbes :

● On distingue tout d'abord trois phases dans l'évolution des taux sanguins :

- une première phase d'ascension rapide des concentrations plasmatiques.
- une deuxième phase d'équilibre avec apparition d'un plateau, qui, en réalité, est très difficilement obtenu puisque la posologie de 2 mg/kg/6h est trop importante et celle de 1 mg/kg/6h est insuffisante pour équilibrer les pertes quotidiennes.
- une troisième phase de décroissance après l'arrêt du traitement.

● La concentration d'équilibre apparaît théoriquement pour tout médicament après un laps de temps égal à 4 fois la demi-vie, ce qui correspond chez le prématuré et pour la Théophylline à 4 jours et demi après le début du traitement.

Légende tableau n° 8

Résumé des 16 observations des prématurés dont le traitement fut suivi par des dosages plasmatiques répétés de Théophylline.

OBSERV.	A.G.	poide	EVOLUTION	TEMPS DE LATENCE	EFFETS TOXIQUES	Concentration plasmatique maximum	Concentration plasmatique moyenne(mg/l)	AR en fin de traitement	T 1/2 (en heure)	CLEARANCE ml/h/kg	volume de distribution
TOB... Jésus N° 1	34	1850	BONNE	0 ^h	—	16	16	36 Sem	—	18	—
GAR... N° 2	34	2100	DECES	pas d'efficacité	—	14,4	10,8	—	—	19	—
DE MA..Nicolas N° 3	36	2410	BONNE	0 ^h	agitation tachycardie vomissement	8,1	11	37	—	—	—
MAF.. Patrice N° 4	33	1700	BONNE	35 ^h	—	19	—	35	38,4	—	—
THO...J. Pierre N° 5	37	1800	BONNE	0 ^h	ballonnement	7,8	—	40	—	—	—
TAF.. Nicolas N° 6	31	1360	BONNE	34 ^h	—	13	8,2	37	—	27	—
BOY. Guillaume N° 7	29	1150	BONNE	7 ^h	ballonnement	18	8,3	33	20,4	25	073
POM..Romain N° 8	32	1500	BONNE	0 ^h	ballonnement	16	8,7	38	27,6	18	071
GUE...Eddy N° 9	33	1900	BONNE	9 ^h	—	7,5	6,1	35	22	27	085
DUC.. Frederic N° 10	30	1100	BONNE	0 ^h	agitation tachycardie vomissement	5,7	3,7	36	—	23	—
BAT. Alexandre N° 11	32	1900	BONNE	6 ^h	—	12,3	5,4	37	29	25	1
BRE... Pierre N° 12	32	1800	BONNE	70 ^h	—	11,3	5,7	40	—	38	—
LAG.. Stéphane N° 13	34	2090	BONNE	10 ^h	—	14	—	35	—	—	—
DUR... Jérôme N° 14	36	2080	BONNE	0 ^h	—	5,3	—	37	—	—	—
LOR... Philippe N° 15	30	1450	BONNE	0 ^h	—	7,7	6,4	33	—	—	—
LYT... André N° 16	30	1100	BONNE	0 ^h	—	18	9	33	—	—	—

— TABLEAU N° 8 —

Observation n° 1

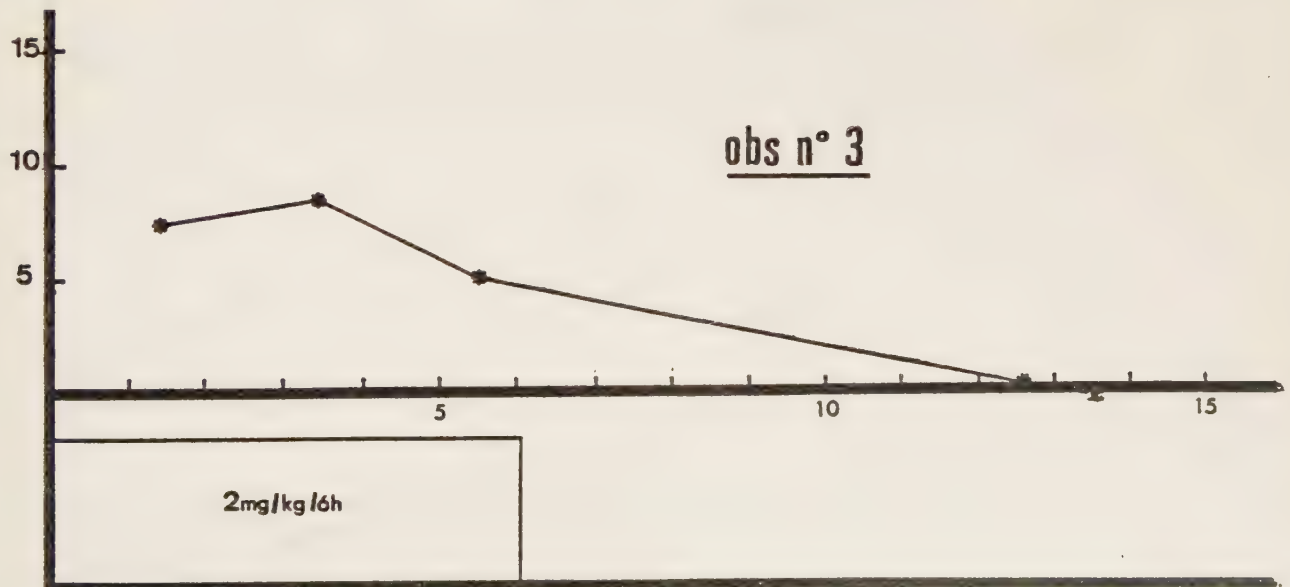
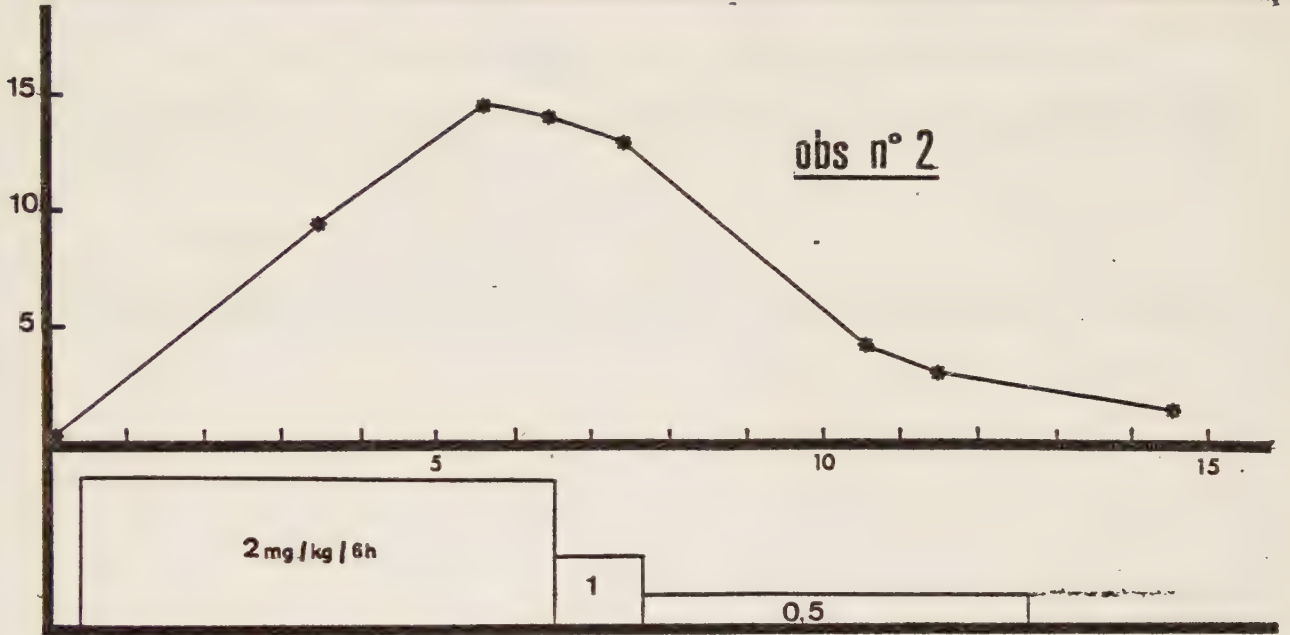
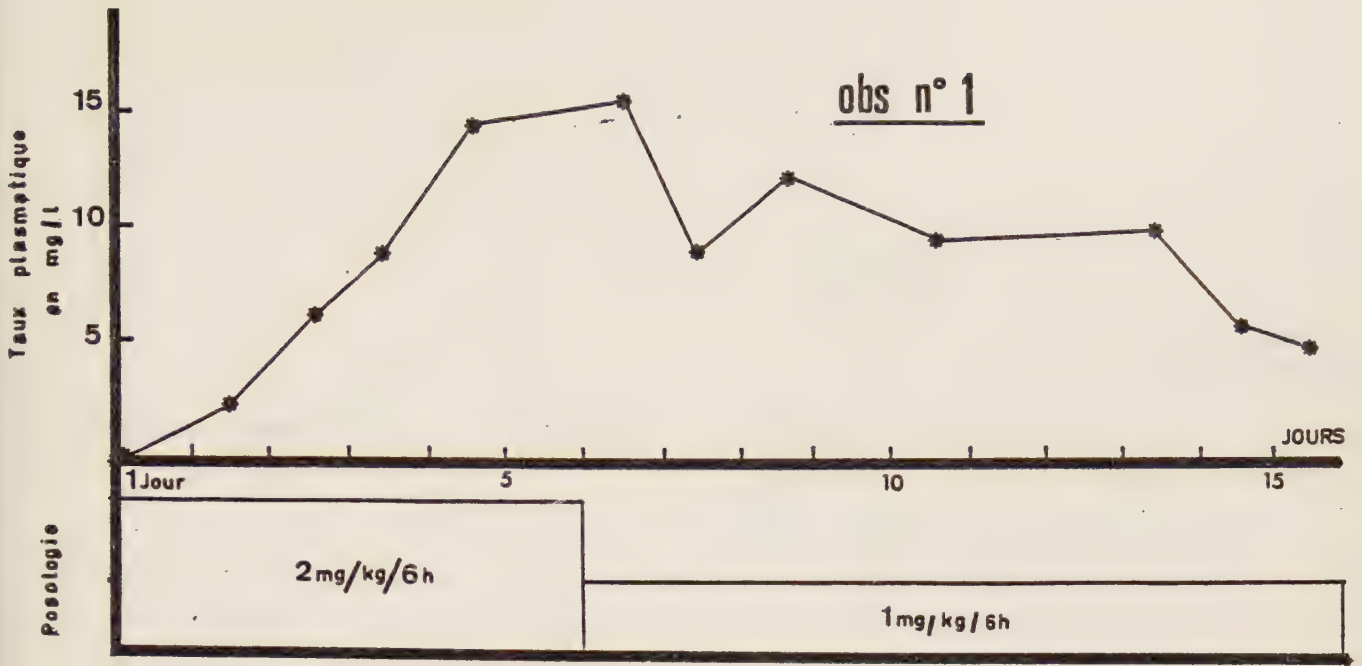
- L'obtention d'un taux efficace demande 2 jours.
- Après 4 jours de traitement à 2 mg/kg/6h le taux progresse jusqu'à 14,5 mg/l.
- Puis, en diminuant la posologie à 1 mg/kg/6h, le taux se stabilise en plateau entre 9 et 12,5 mg/l, puis au 8ème jour chute rapidement à 6,9 puis à 5,2 mg/l.

Observation n° 2

- Le taux efficace est obtenu au 3ème jour.
- Avec 2 mg/kg/6h, on atteint 15 mg en 5 jours et demi.
- Le passage à 1 mg, puis à 0,5 mg/kg/6h abaisse rapidement les concentrations.

Observation n° 3

- Taux thérapeutique atteint dès le 2ème jour.
- Valeur maximum peu élevée, à 8 mg/l avec 2 mg/kg/6h diminuant à 5 mg/l malgré le maintien de cette posologie.

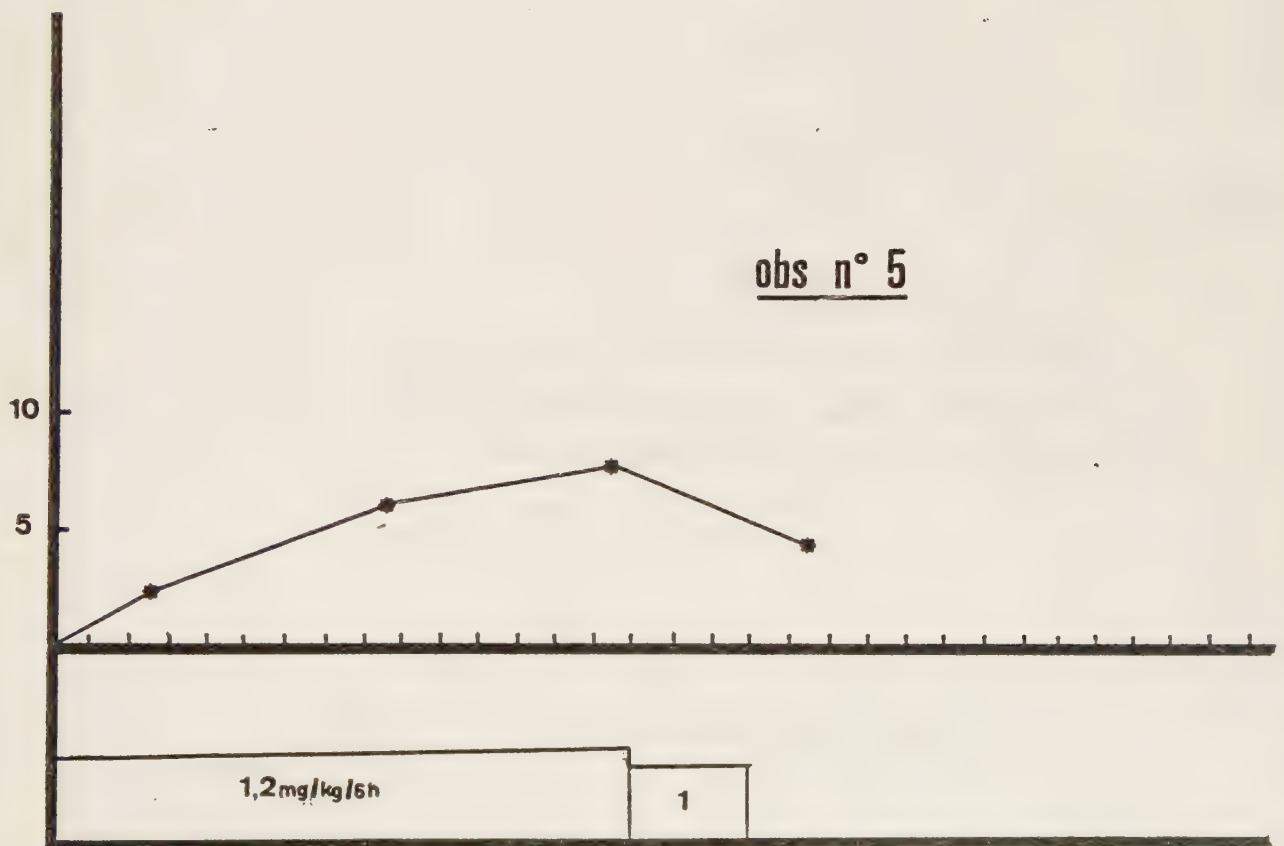
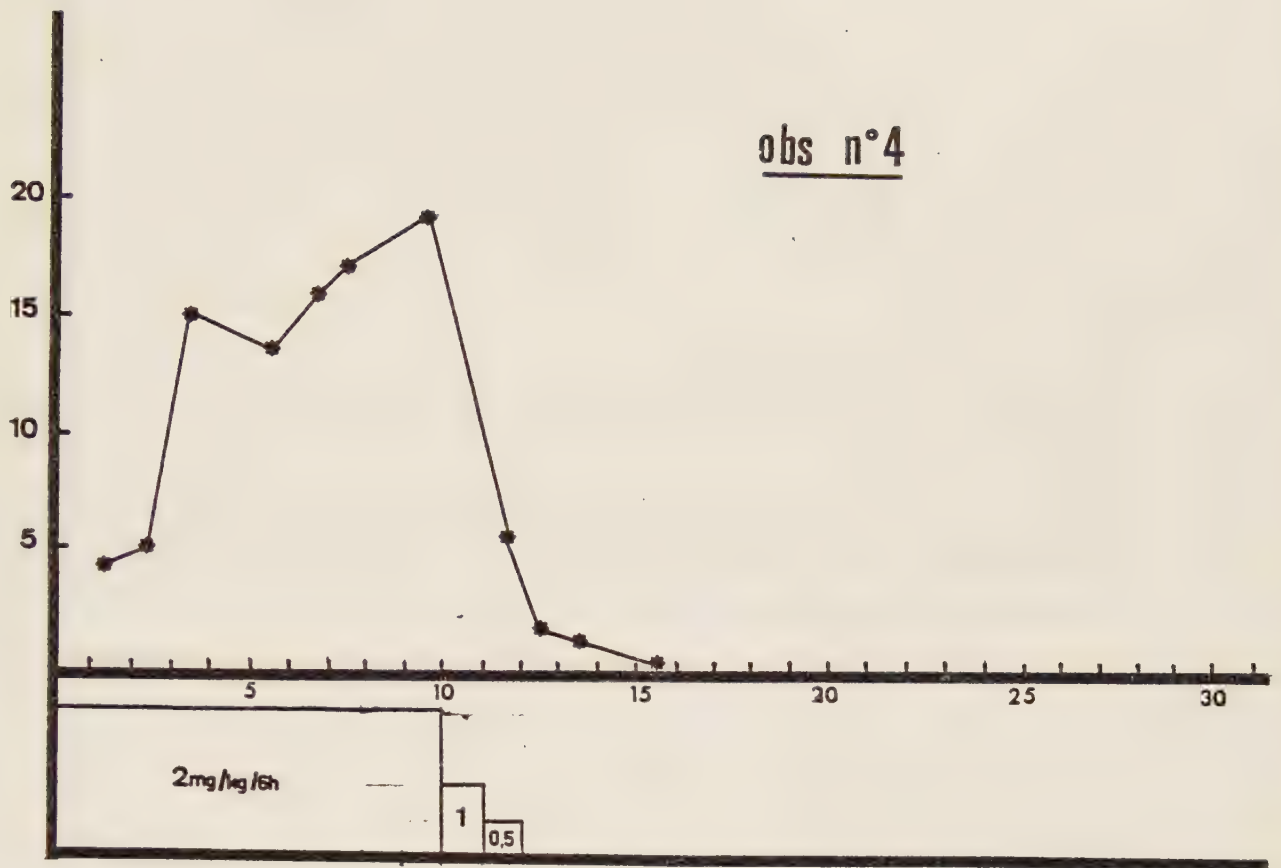


Observation n° 4

- Les taux restés bas durant les 2 premiers jours, s'élèvent soudainement après 4 jours de traitement.
- Taux efficace au 3ème jour.
- En gardant une posologie de 2 mg/kg/6h, on constate que les concentrations plasmatiques continuent à augmenter atteignant 19 mg/l au 9ème jour.
- La réduction à 1 mg/kg/6h fait rapidement chuter les taux.

Observation n° 5

- Ce cas échappa au protocole prévu.
- Avec 1,2 mg/kg/6h, les taux efficaces ne sont atteints qu'au 9ème jour puis on note une stabilisation entre 6,8 et 7,8 mg/l.

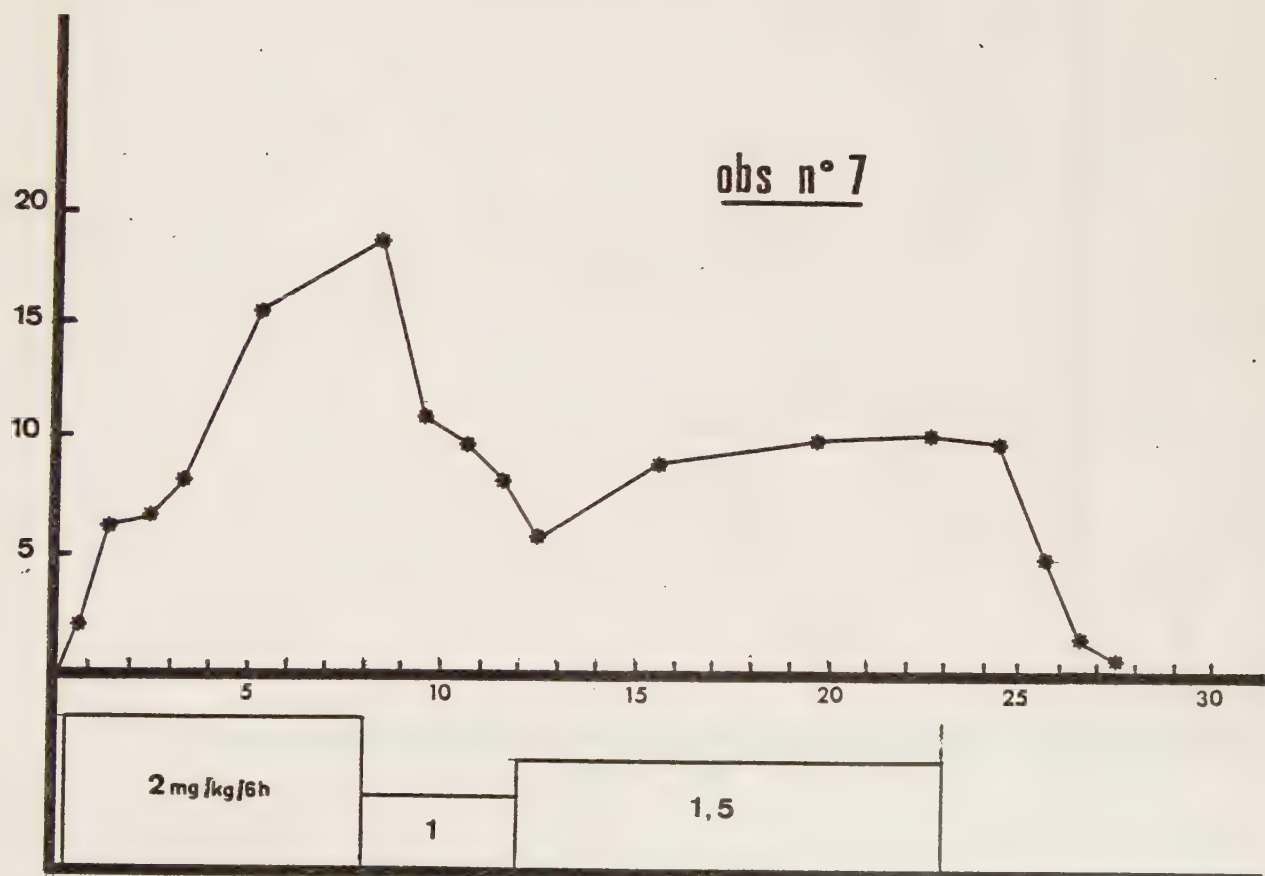
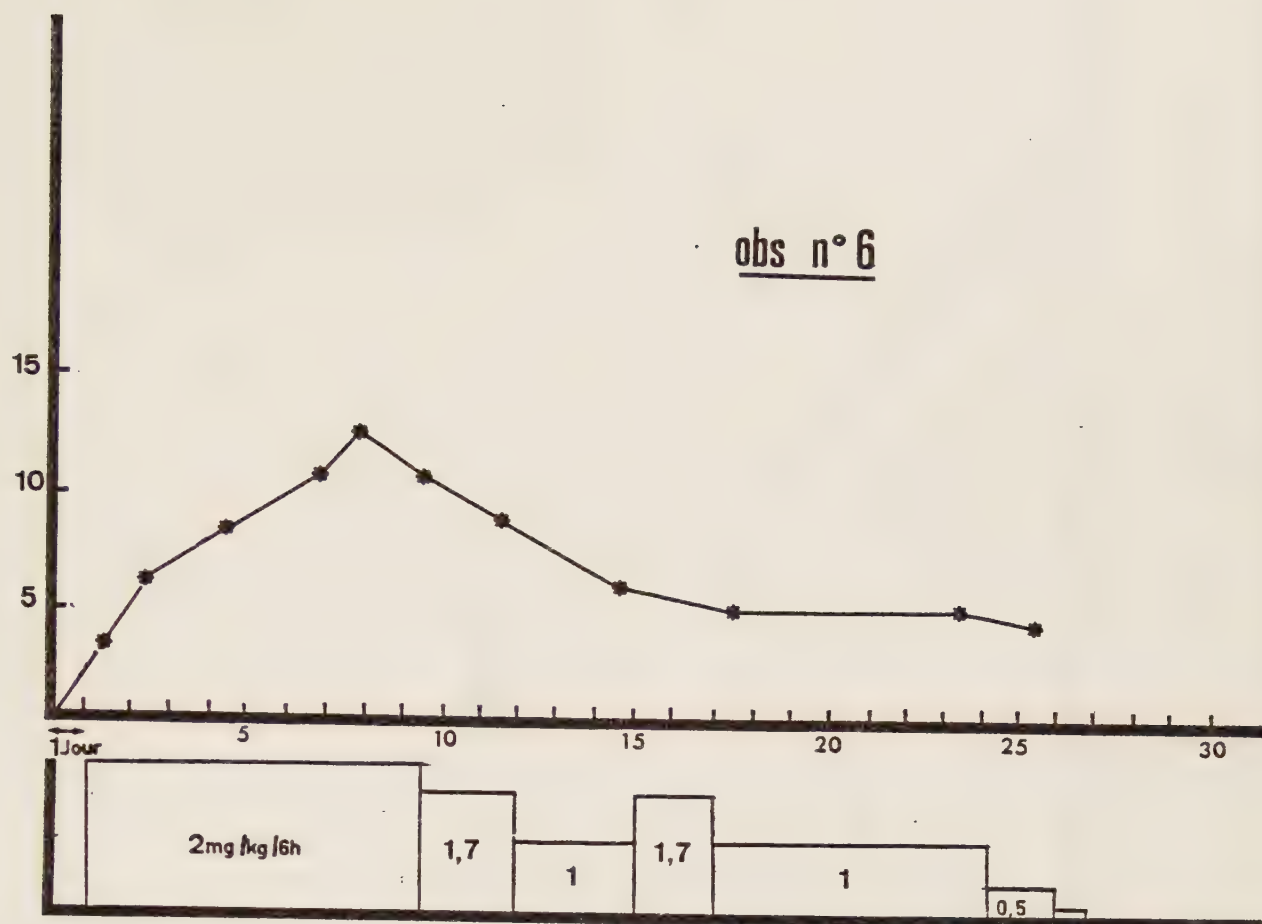


Observation n° 6

- Taux efficace le 2ème jour.
- Sous dose d'entretien le taux monte et se stabilise entre 11 et 13 mg/l avec 2 mg/kg/6h.
- La prescription passe ensuite à 1,7 mg/kg/6h pendant 4 jours puis à 1 mg. Les taux NE s'avèrent plus efficaces en une semaine, la dernière posologie permettant le maintien seulement d'un plateau à 5 mg/l.

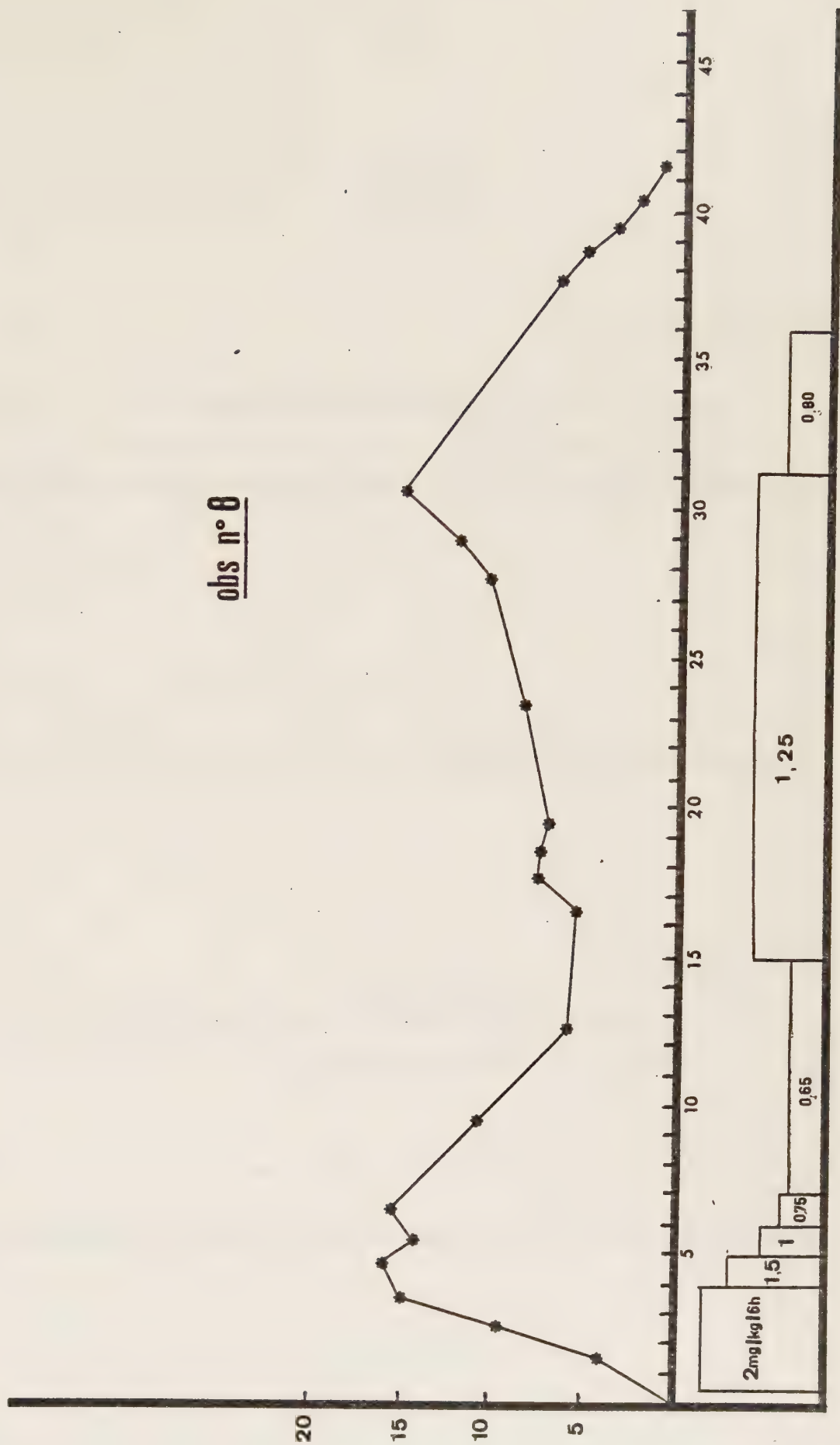
Observation n° 7

- Taux efficace en 36 h.
- Après 8 jours à 2 mg/kg/6h le taux croît jusqu'à 18 mg/l.
- Le passage à 1 mg ne permet pas de maintenir un taux utile alors qu'avec 1,5 mg les valeurs sont satisfaisantes.



Observation n° 8

- Taux efficace au bout d'un jour et demi.
- Avec 2 mg/kg/6h le taux s'élève en 3 jours à 15 mg/l.
- L'administration ultérieure de 0,65 mg/kg/6h n'aboutit pas à un plateau suffisant, par contre l'augmentation à 1,25 mg redonne un taux de 14 mg/l.

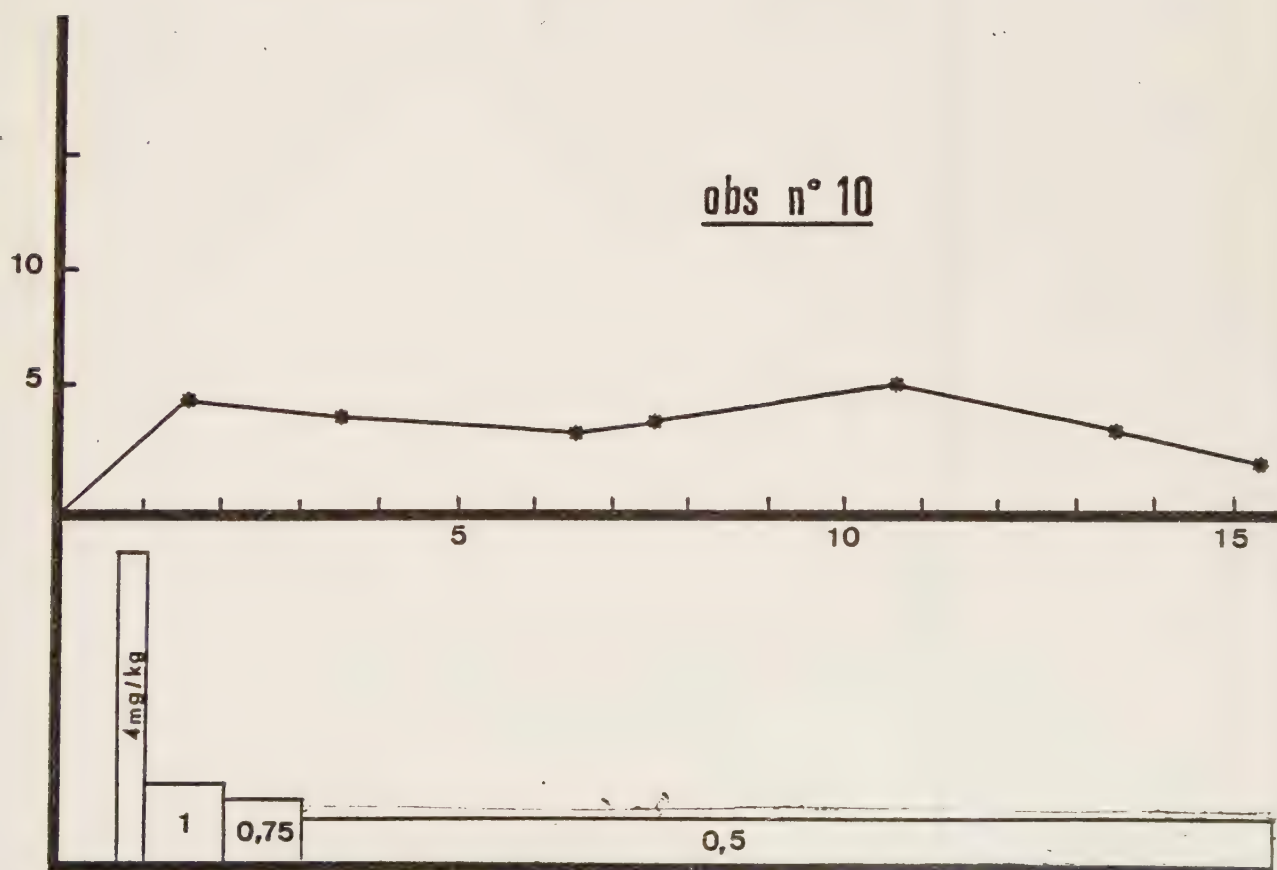
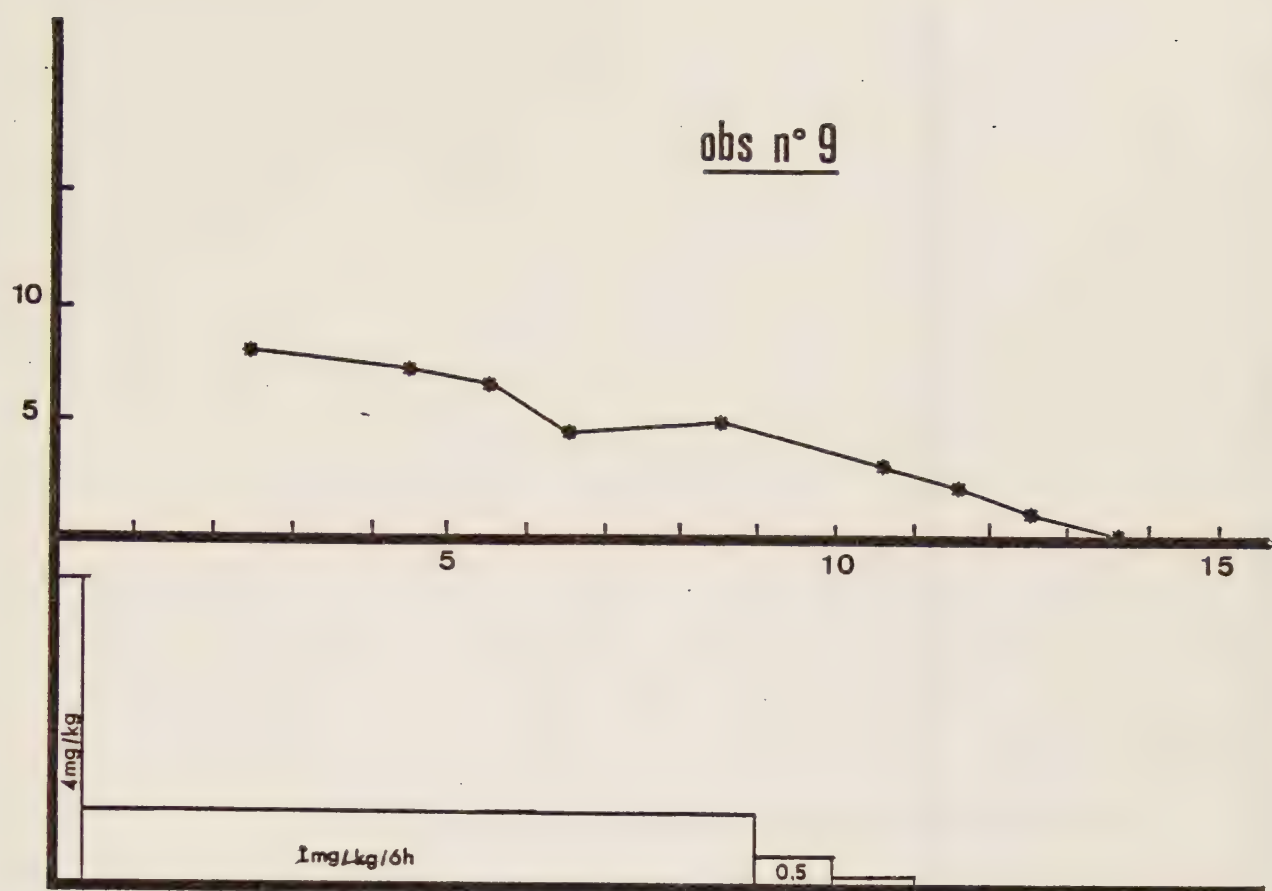


Observation n° 9

- Obtention d'une bonne concentration plasmatique en 3 jours.
- Mais avec 1 mg/kg/6h elle ne peut être maintenue.

Observation n° 10

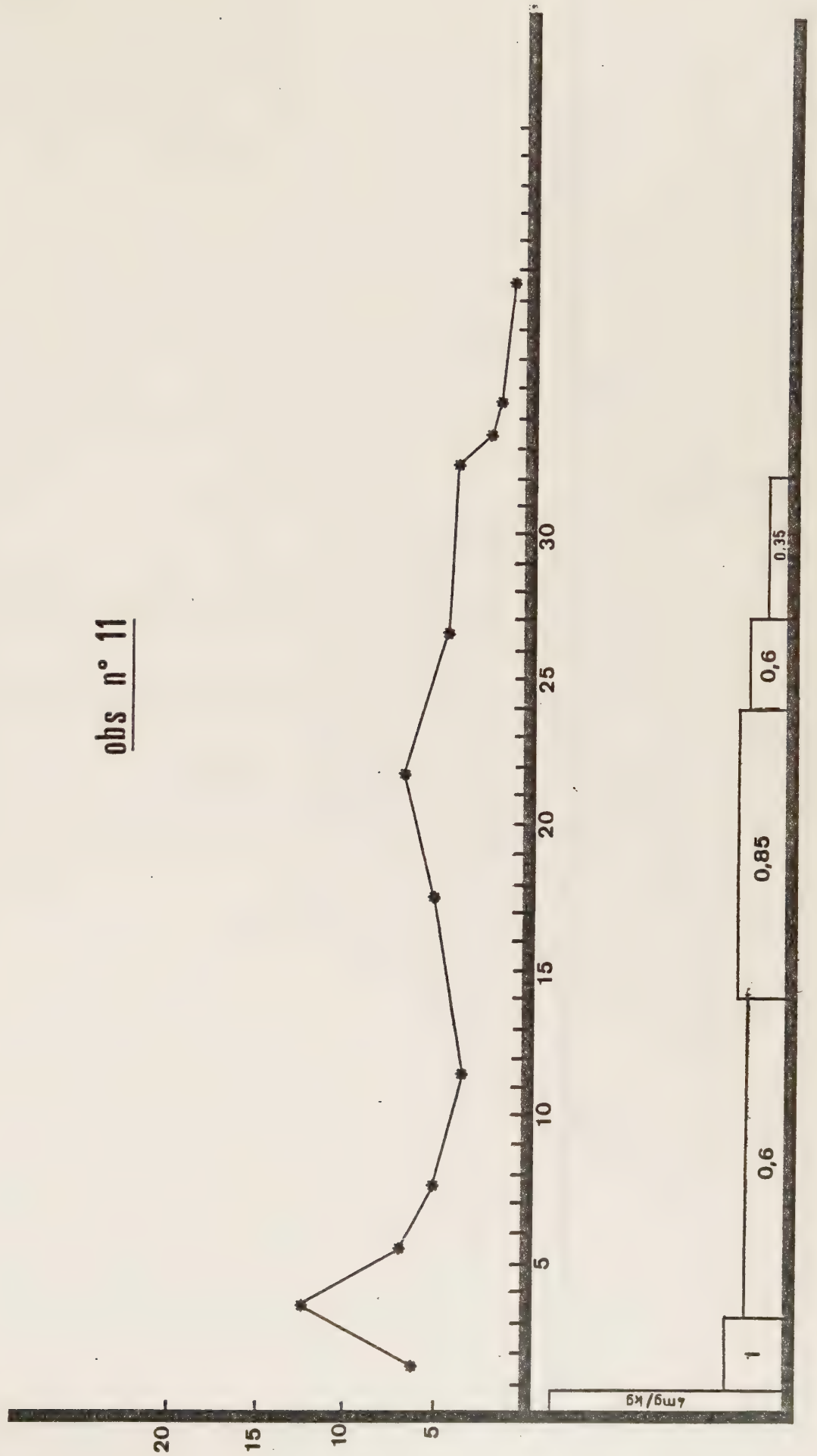
- On ne parvint pas à avoir un taux thérapeutique avec des posologies entre 0,5 et 1 mg/kg/6h, malgré une dose de charge de 4 mg/kg.



Observation n° 11

- La concentration nécessaire est atteinte en 2 jours.
- Dans ce cas, une dose de 1 mg/kg/6h parut suffisante pour faire monter les taux à 12,3 mg/l, celle de 0,65 mg fut nettement trop faible et celle de 0,85 fit amorcer une remontée un peu trop lente.

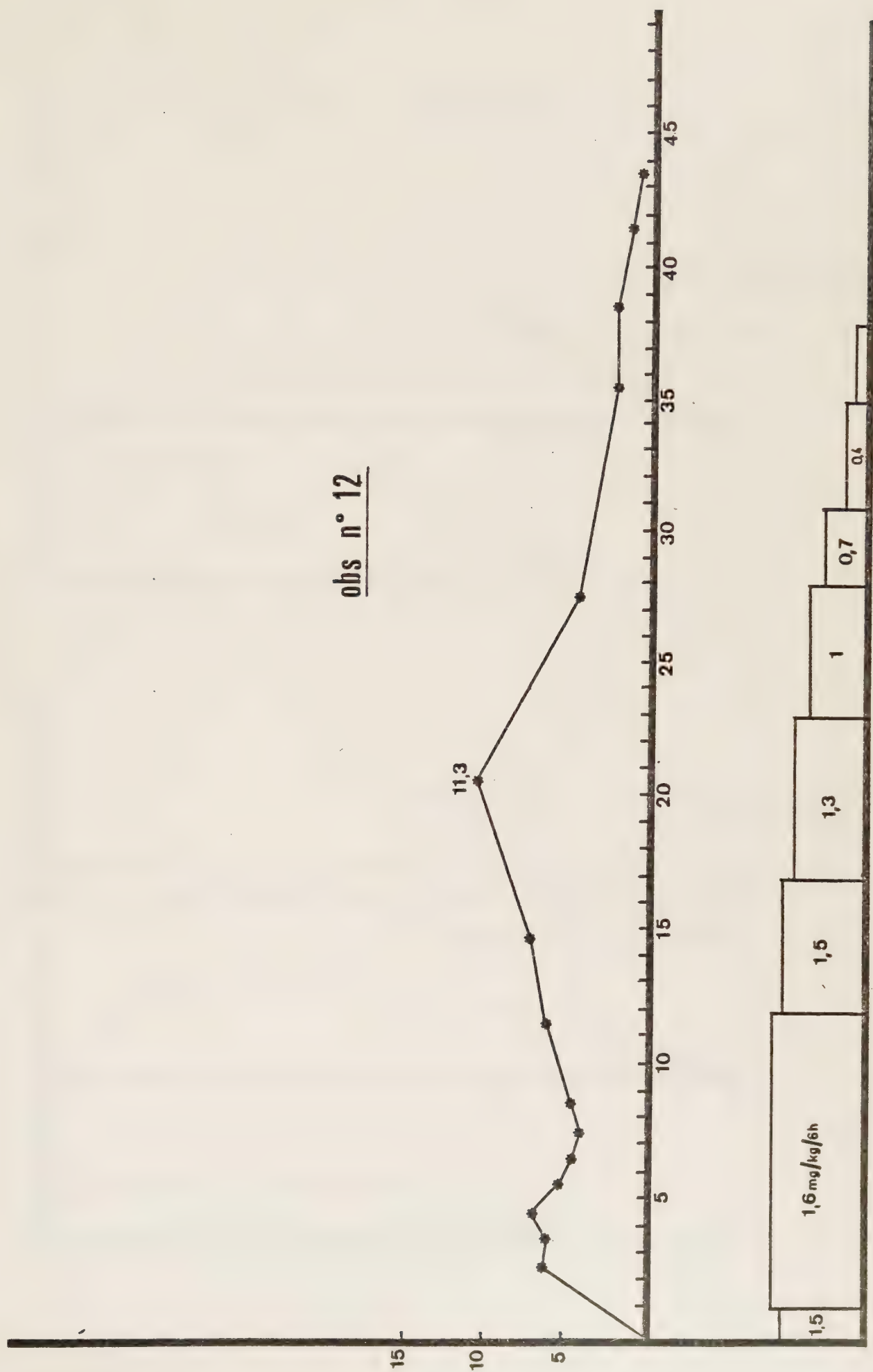
obs n° 11



Observation n° 12

- Le protocole n'a pas été suivi.
- Taux efficace de 6 mg atteint en 3 jours après 1 jour à 1,5 mg, 12 heures à 0,75 mg et 36 heures à 1,6 mg.
- L'évolution des taux est difficilement explicable puisque sous 1,6 mg les concentrations plasmatiques se stabilisent entre 4,1 et 6,9 mg, à un plateau donc insuffisant alors qu'ensuite, malgré une posologie plus faible de 1,5 puis 1,3 mg/kg/6h le taux passe à 11,3 mg. La diminution à 1 mg/kg/6h entraîne par contre une chute rapide prévisible à 3,9 mg/l en 5 jours.

obs n° 12

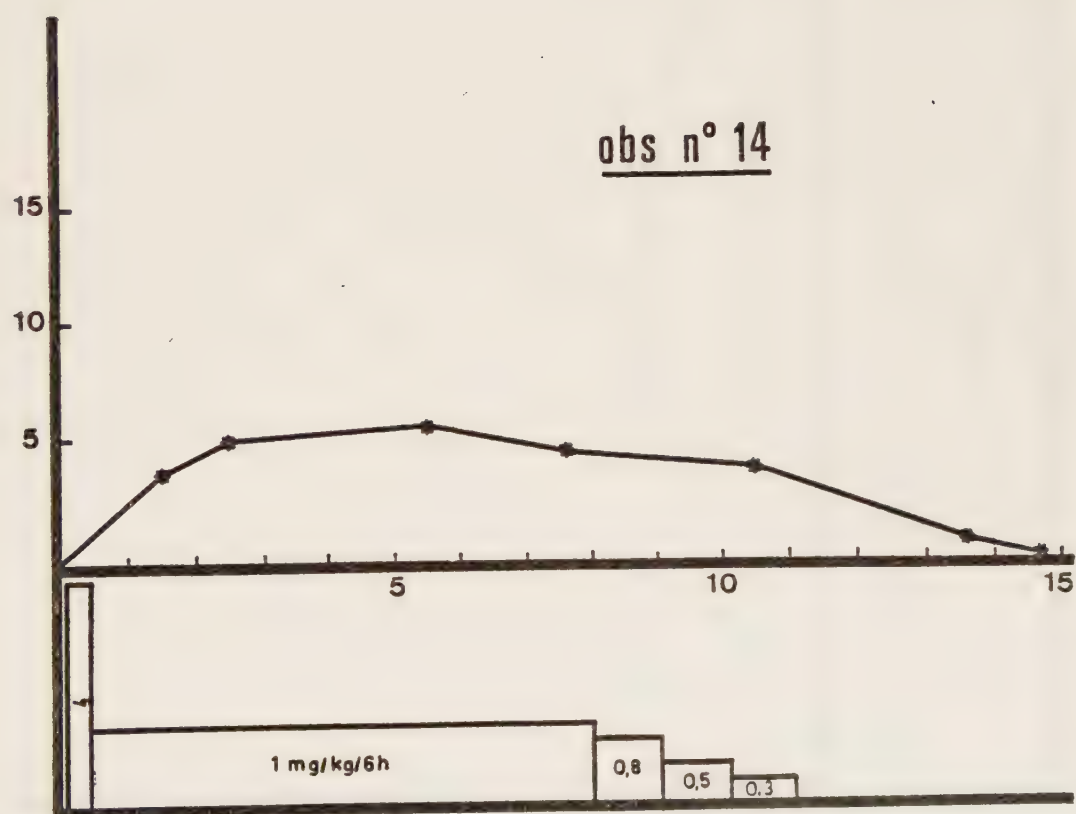
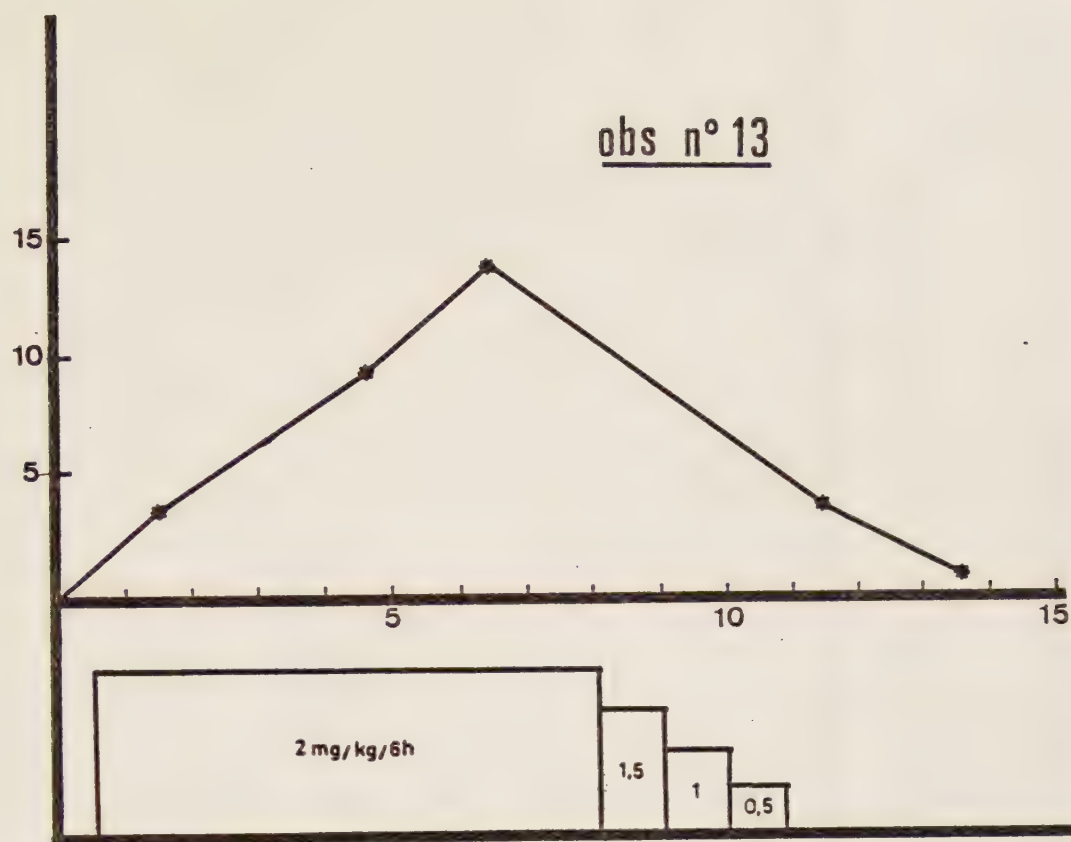


Observation n° 13

- Taux efficace en 3 jours.
- Valeur maxima de 14 mg/l après 7 jours à 2 mg/kg/6h.

Observation n° 14

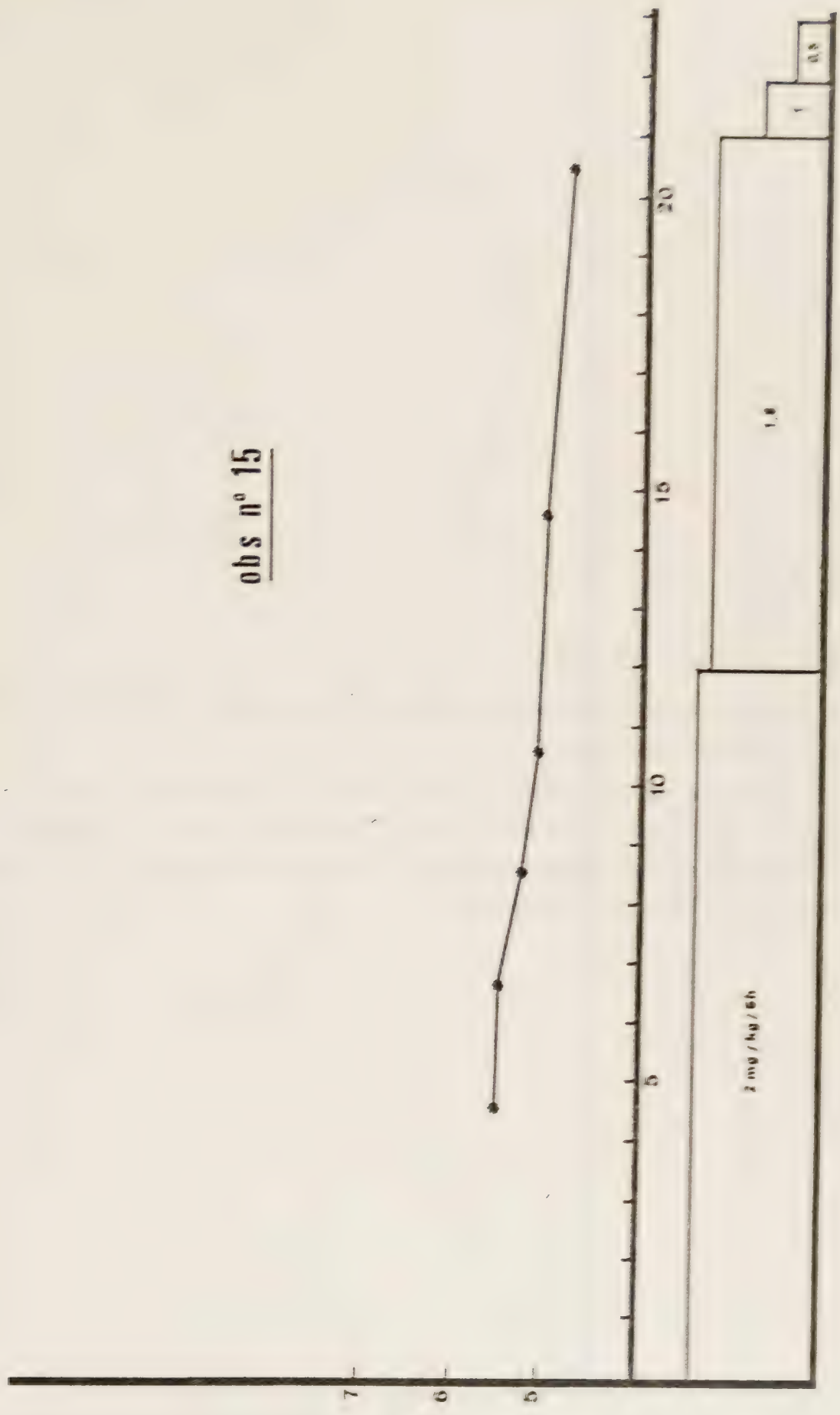
- Malgré une dose de charge de 4 mg/kg et une dose d'entretien de 1 mg/kg/6h, les taux plasmatiques sont toujours restés à un taux inférieur au taux efficace.



Observation n° 15

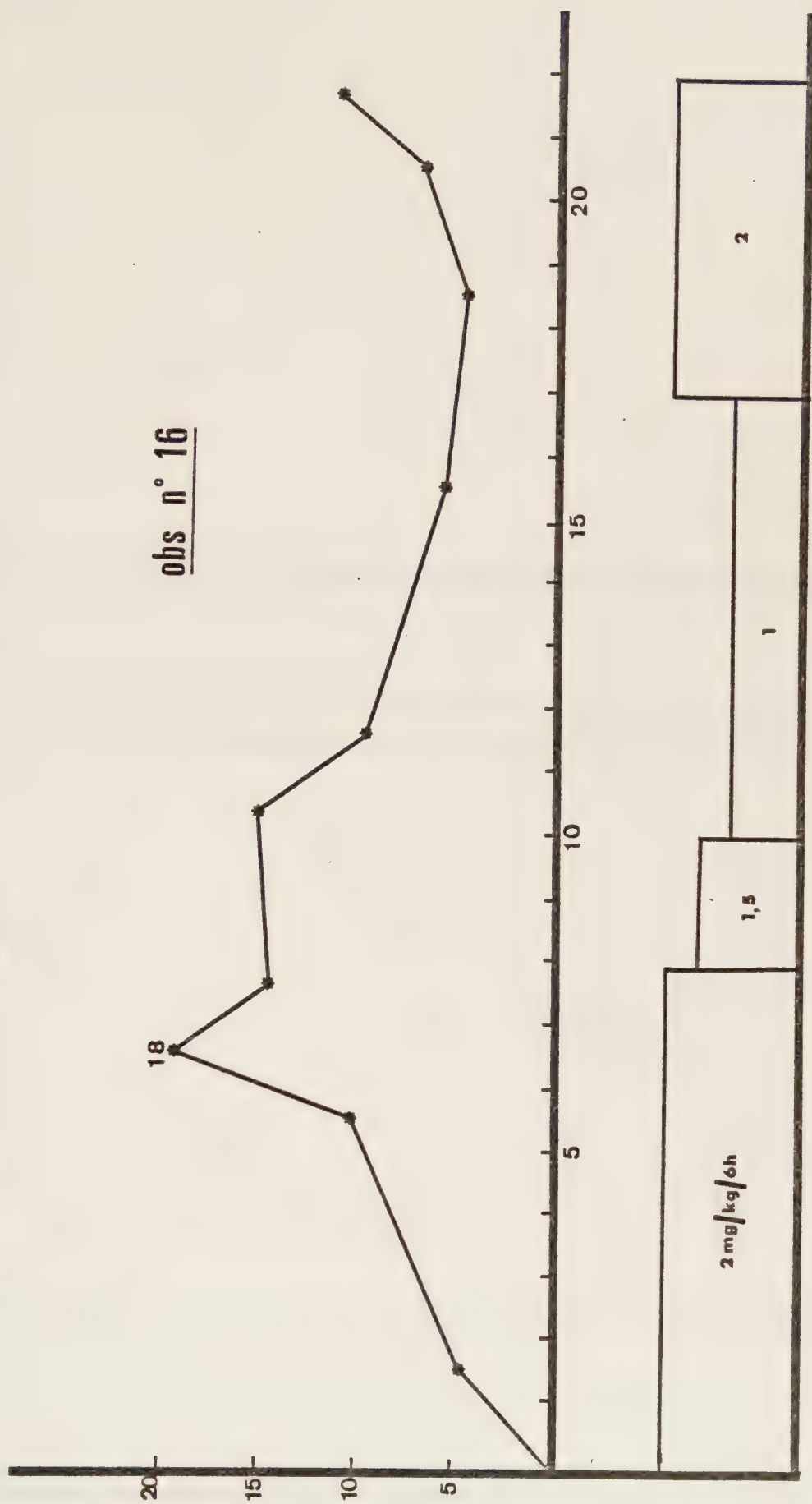
- Il s'agit d'un cas particulier car c'est le seul enfant pour lequel, avec 2 mg/kg, les taux se stabilisent en plateau à la limite inférieure des doses thérapeutiques, pour laisser ensuite avec un apport de 1,5 mg.

obs n° 15



Observation n° 16

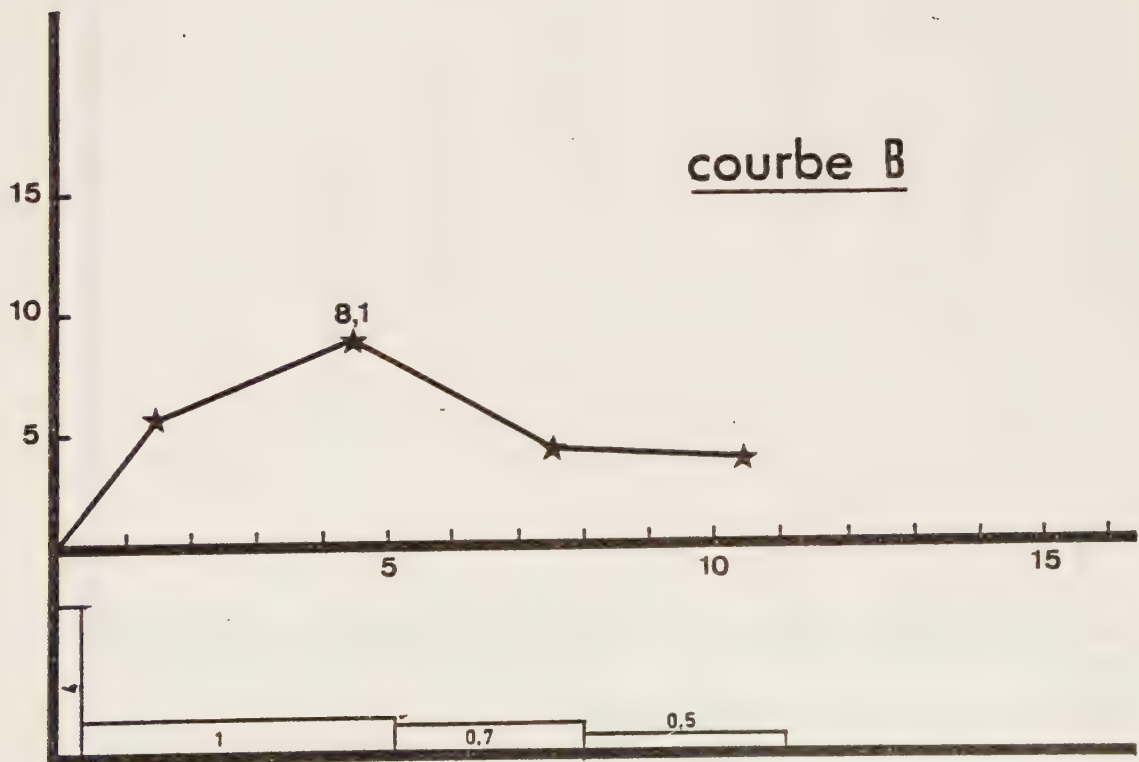
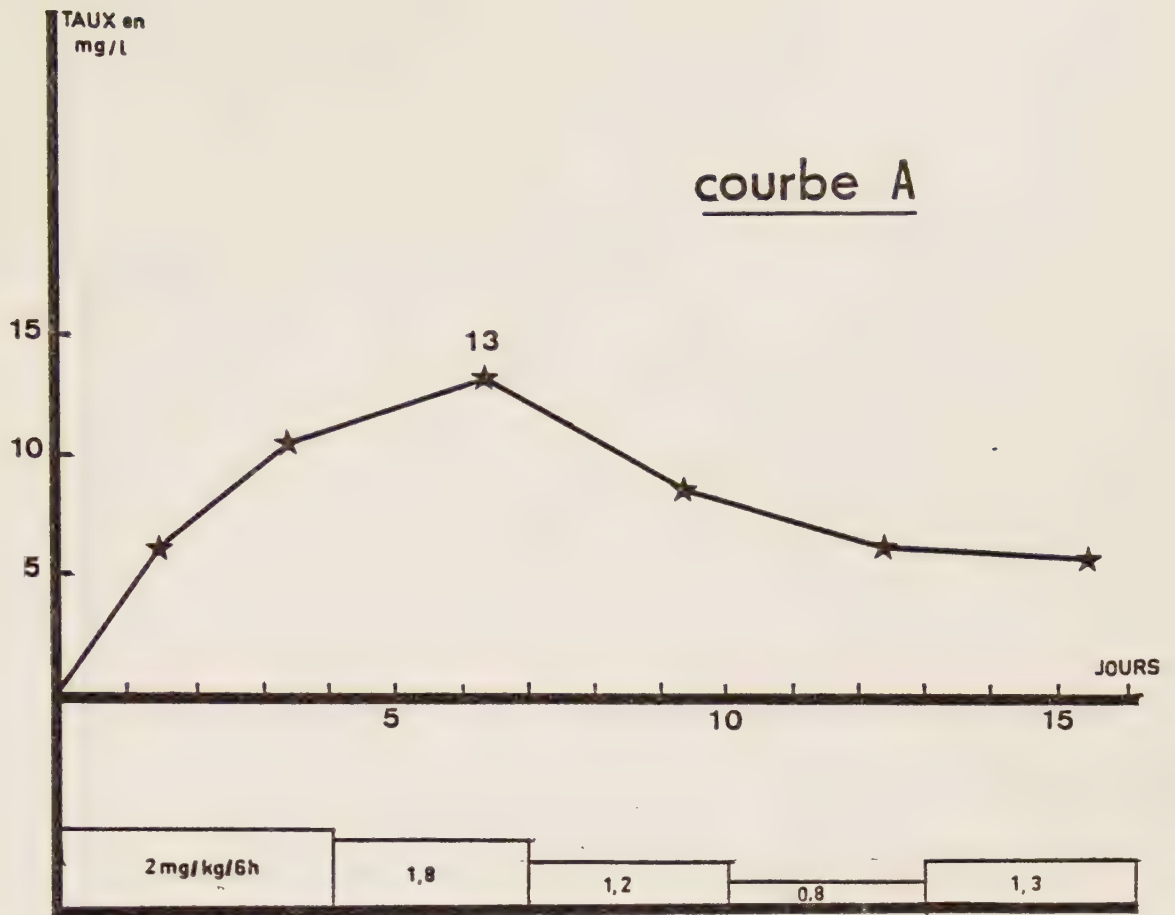
- Taux efficace en 3 jours.
- Les concentrations montent rapidement à 18 mg après 6 jours et demi de traitement à 2 mg.
- Un apport de 1,5 mg pendant 2 jours puis de 1 mg durant un jour et demi suffit à faire chuter le taux à 8 mg puis à 6 mg ; en remontant à 2 mg/kg/6h, deux semaines après le début du traitement, les concentrations redeviennent correctes.



Légende figure n° 12

Courbe A : Evolution de la moyenne des taux plasmatiques chez les
10 prématurés traités suivant le protocole A.

Courbe B : Evolution de la moyenne des taux plasmatiques chez les
4 prématurés traités suivant le protocole B.



— fig n°12 —

Légende figure n° 13

Illustration de la variabilité individuelle des taux plasmatiques en fonction de la posologie.



Sa stabilité est fragile ainsi que le montre nos différentes courbes. On doit donc faire une adaptation fréquente de la posologie et exercer une surveillance de la théophyllinémie au moins tous les 3 jours.

- L'analyse des courbes n° 7 - 11 - 12 - 16 - nous oblige à constater par ailleurs, qu'une faible variation de posologie, de l'ordre de 0,5 mg/kg/6h est suffisante pour inverser l'évolution des taux.

- Les courbes n° 1 - 7 - 10 - confirment bien qu'il est nécessaire d'augmenter les posologies au fur et à mesure que la maturation hépatique se parachève.

- L'évolution des taux plasmatiques dépend directement de la demi-vie et de la clearance du médicament, expliquant les variations importantes dans le profil des courbes. En effet :

- l'enfant qui a la demi-vie la plus longue, a effectivement une ascension très rapide de ses taux (observation n° 4).
- Dans le dossier n° 7, la demi-vie n'est que de 20,4 heures, ce qui explique qu'au bout de 3 jours et demi de traitement à 2 mg/kg/6h le taux sanguin ne soit que de 8 mg/l.
Dans cette même observation, la clearance est à 12,5 et il faut 1,5 mg/kg/6h pour maintenir un taux voisin de 10, alors que dans le dossier n° 8, la clearance est à 18, et il suffit d'une dose de 1,25 mg.

- De même, la figure n° 13 qui représente les taux minimum, maximum et moyen en fonction de la posologie utilisée lors du traitement d'entretien montre bien que les concentrations plasmatiques obtenues varient beaucoup d'un enfant à l'autre. Des posologies variant du simple au double peuvent être responsables de concentrations plasmatiques identiques. Les taux moyens les plus élevés ne sont pas forcément obtenus pour la posologie la plus forte.

- Les courbes A et B, représentant les enfants ayant reçu le protocole A ou B mettent en évidence que :

- sur la courbe A, pour avoir un taux stable, autour de 10, il faut diminuer les doses sans descendre au-dessous de 1,5 mg.
- sur la courbe B, une dose de charge de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 1 mg/kg/6h, a l'intérêt de produire, dès la 24ème heure, une concentration de 5,2 mg/l, voisine de 6,2 mg/l obtenue avec 2 mg/kg/6h. Par contre, si on laisse l'enfant à 1 mg, les taux ne montent pas franchement.

2-2. Des remarques complémentaires peuvent être faites :

- En phase d'équilibre, la valeur moyenne obtenue est de 7,4 mg/l (valeurs extrêmes = 3,5 et 10,8 mg/l), pour 11 observations sur 16 car les cinq autres prématurés n'ont pas eu suffisamment de vérifications durant le traitement d'entretien pour déterminer une valeur moyenne (observations n° 3 - 4 - 5 - 13 - 14).

- Dans 15 cas sur 16, les taux plasmatiques reflètent l'efficacité thérapeutique ; l'échec enregistré est celui de l'enfant ayant présenté des apnées secondaires à une septicémie (observation n° 2) ; nous ne pouvons donc pas dans ce cas faire une corrélation entre le taux sanguin élevé obtenu et l'inefficacité thérapeutique.

- Nos résultats se rapprochent tout à fait de ceux de SHANNON (125), qui affirme que l'efficacité n'est réelle que si les taux sont compris entre 6,6 mg et 11 mg/l.

- La définition du taux efficace supprimant les apnées du prématuré n'est pas encore établie étant donné le petit nombre d'études effectuées sur l'effet spécifique "anti-apnée" de la Théophylline.

En effet, ce médicament a surtout été analysé en fonction de ses propriétés broncho-dilatatrices chez les enfants asthmatiques par : WEINBERGER (144), LEVY KOYSOOKO (82), JENNE (65), MITENKO (92) (93) (94), LOUGHAN (86), ENEY (42), ELLIS (41), JACOBS (63), NICHOLSON (99).

Les travaux de ces auteurs stipulent que l'action thérapeutique sur le broncho-spasme n'apparaît qu'avec une théophyllinémie de 10 - 20 mg/l.

MITENKO précise même qu'entre 5 et 10 mg/l on peut détecter un début d'efficacité sur le VEMS. Pour 10 mg/l, l'amélioration peut être évoluée entre 20 et 40 % et pour des valeurs de 10 à 20 mg/l, elle s'accroît proportionnellement au logarithme du taux plasmatique.

Or, seule la Théophylline non liée aux protéines est active. Chez l'adulte, cette fraction liée est de 56 % alors que celle du nouveau-né à terme est de 36,5 % (4).

En partant des taux efficaces de 10 à 20 mg/l et en tenant compte de cette différence de liaison, ARANDA déduisit que chez le prématuré les concentrations plasmatiques devaient être de 6,9 à 13,8 mg/l.

Il s'avère que ces taux théoriques efficaces et non toxiques se rapprochent des résultats déterminés cliniquement par SHANNON.

De même, nos expériences corroborent parfaitement ces deux études préalables, car nous avons constaté qu'il n'est pas nécessaire d'atteindre des taux sanguins supérieurs à 12 mg en vue d'une fin thérapeutique.

Malgré tout, il faut tout de même noter que des taux compris entre 10 et 20 mg/l ne présentent pas de risques notables chez le prématuré.

Dans notre série, des manifestations firent redouter une intoxication chez 2 enfants (observations n° 3 et 10) ; or leurs taux restèrent constamment au dessous de 8, ce qui semble exclure une origine théophyllinique. En revanche, les enfants dont les taux s'échelonnent entre 15 et 19 mg n'ont, à aucun moment, montré de signes d'intoxication.

En fait, le problème majeur à résoudre actuellement est celui de l'intervalle entre le début de l'administration et l'efficacité thérapeutique.

En effet, les 4 décès déplorés depuis 2 ans, sont tous survenus avant que l'on ait eu le temps de donner la deuxième prise médicamenteuse. Or, sur les 16 enfants, 7 continuèrent à pauser après le début du traitement (pendant 6 à 70 heures) ; six d'entre eux n'eurent pas de dose de charge.

Une dose de charge de 4 mg/kg ne semble pas, malgré tout, suffisante surtout si elle est suivie d'une posologie de 1 mg/kg/6h comme le prouve la courbe B.

Pour diminuer ce temps de latence, le taux efficace (minimum : 6 mg/l) doit être obtenu plus rapidement et si possible après la première prise. Aussi une dose d'attaque plus forte suivie d'une dose d'entretien supérieure à 1 mg/kg/6h paraît nécessaire.

IV - Etude de la posologie.

Cette posologie dépend des différents paramètres que nous avons déjà étudiés, à savoir :

- l'absorption digestive ;
- la demi-vie, la clearance, le volume de distribution ;
- la liaison aux protéines ;
- le niveau des taux thérapeutiques désirés.

Si peu d'étude ont été réalisées chez le prématuré, de nombreux travaux furent accomplis chez l'enfant asthmatique. A partir de ceux-ci, nous tenterons de déduire d'abord la posologie théorique optima pour le prématuré, puis d'après l'acquit clinique et pharmacologique, la posologie définitive à proposer.

1 - De nombreux travaux rendent compte de la posologie et des taux plasmatiques de Théophylline chez l'enfant ou chez l'adulte asthmatique.

Pour pouvoir comparer ces résultats à ceux obtenus chez le prématuré il faut préciser que 86 mg de Théophylline équivalent à 100 mg d'Aminophylline (Théophylline-éthylène-diamine), médicament souvent choisi chez l'asthmatique.

Nous exposons ci-dessous quelques chiffres colligés chez l'enfant ou chez l'adulte :

- WEINBERGER (143) observa onze enfants de 6 à 12 ans, recevant per os en entretien : 6,3 à 10,7 mg/kg/6h d'Aminophylline. Les taux plasmatiques obtenus oscillent entre 5,3 et 20,5 mg de Théophylline avec une moyenne de 8,5 mg/l.
Avec une demi-dose soit 3,15 à 5,35 mg/kg/6h, il obtient 1,4 à 6,7 mg/l soit un taux moyen de 4,1 mg/l.
- LOREN (84), toujours par voie orale, détermina que chez 24 enfants d'âge moyen onze ans, il fallait une posologie de $7,1 \pm 1,8$ mg/kg/6h d'Aminophylline pour avoir une valeur moyenne de 16 mg/l en traitement d'entretien.
- MASELLI (90), après avoir injecté, en IVD, une dose d'attaque de 4 mg/kg d'Aminophylline à 38 asthmatiques, obtint un pic maximum moyen de 8,5 mg/l de Théophylline après 15 minutes puis une décroissance rapide sur 8 heures.
- LEVY (81) (82) s'intéressa à un groupe d'enfants asthmatiques de 4 à 15 ans et avec une même posologie, eut un pic de 13 mg/l au bout de 15 minutes.
- MITENKO (92) spécifie qu'il faut une dose de charge de 5,6 mg/kg d'Aminophylline en IVD, puis de 0,9 mg/kg/heure comme traitement d'entretien, pour stabiliser la

concentration plasmatique autour de 10 mg/l chez 95 % des adultes suivis.

- LOUGHNAN (86) injecta à 20 enfants de 1 à 4 ans, 3,2 mg/kg de Théophylline en cinq minutes et obtint en fin d'injection, un taux de 9,5 mg/l ; puis une décroissance exponentielle jusqu'à zéro en 7 heures.
- ELLIS enfin (41), administra à 30 enfants, de 6 à 16 ans et demi, 4 mg/kg d'Ami-nophylline, injectés également en 5 minutes ; La concentration plasmatique de 8,5 mg/l est comparable à celle de LOUGHNAN. Huit heures plus tard, la Théophyl-line plasmatique a disparu.

Ces quelques exemples nous permettent d'apprécier les posologies nécessaires pour obtenir des taux sanguins efficaces chez l'enfant et chez l'adulte.

Voyons maintenant ce qu'il en est chez le prématuré.

2 - Détermination des posologies chez le prématuré.

2-1. Dose théorique d'entretien

Elle peut être facilement calculée à partir de la clearance moyenne, déjà citée, et de la concentration plasmatique souhaitée, puisque nous savons qu'en phase d'entretien :

$$\text{Clearance} = \frac{UV}{P} = \frac{\text{dose quotidienne de Théophylline à administrer}}{\text{concentration plasmatique d'équilibre}}$$

La clearance moyenne est de 24,4 et la concentration d'équilibre idéale de 10 mg/l.

La posologie moyenne théorique est donc de :

$$24,4 \text{ ml/kg/h} \times 10 \text{ mg/l} = 1,46 \text{ mg/kg/6h.}$$

sachant que l'absorption est de 75 % on doit donc prescrire en fait : 1,92 mg/kg/6h.

Les suggestions bibliographiques sont de :

- 1,1 mg/kg/6h pour ARANDA (4) en Intraveineux
- 2 mg/kg/12h pour GIACOLA (29) en Intraveineux
- 3 mg/kg/6h pour SHANNON (125) per os.

2-3. Dose d'entretien proposée

L'étude de nos différentes courbes a permis de constater qu'une dose de 1 mg/kg/6h se révèle insuffisante en règle générale, alors qu'une dose de 2 mg/kg/6h est excessive.

Bien que nous ayons déterminé une posologie théorique de 1,92 mg, une dose de 1,5 mg/kg/6h doit permettre, dans la majorité des cas, de maintenir un plateau efficace compris entre 6 et 12 mg/l.

Par ailleurs, en tenant compte de l'évolution rapide des constantes pharmacologiques, du fait de la maturation hépatique, il apparaît nécessaire, après 10 à 15 jours, de prescrire 2 mg/kg/6 h.

2-3. Dose d'attaque

Sachant qu'il faut obtenir un taux optimum de 8 mg/l et que le volume de distribution est de 0,8 l/kg, on en déduit facilement la dose de charge théorique qui s'obtient en multipliant ces deux facteurs :

soit : $0,8 \times 8 = 6,4 \text{ mg/kg}$

En pratique :

- ARANDA (4) propose 5 mg/kg d'Aminophylline en IVD pour obtenir un taux de 12 mg en 15 minutes.

De notre côté, avec 6 mg/kg, per os de Théophylline, nous sommes parvenus dans 4 cas sur 5, au taux efficace dès la deuxième heure. Ce taux a persisté durant 2 heures et dans 3 cas sur 5 jusqu'à la douzième heure.

Cette posologie, par voie orale, proche de la théorie, peut donc être proposée en traitement d'attaque.

Toutefois, la méthode intra-veineuse d'ARANDA a l'avantage d'atteindre un résultat plus rapidement qu'avec la méthode orale, puisqu'elle réduit le délai d'action de 1 h 30.

2-4. Deux éléments restent à préciser :

L'intervalle entre deux prises :

Etant donné la valeur de la demi-vie chez le prématuré, on peut envisager d'espacer les prises non pas de 6 heures mais de 12 heures.

De même, dans la surveillance de la Théophyllinémie, l'heure de la prise de sang ne joue certainement pas de rôle sur les valeurs obtenues (29) ; il n'est donc pas utile de s'astreindre à la faire à une heure précise après la dernière prise.

Durée du traitement :

Cette donnée est encore imprécise ; elle dépend des récurrences et de l'âge de l'enfant.

. BEDNARECK (15) enregistre 9 récurrences sur 13 prématurés, mais le temps de traitement avait été particulièrement court, puisqu'il était de 5 jours en moyenne, et pour des enfants d'âge gestationnel de 29 semaines environ.

. UAUY (138) mentionne également chez 12 prématurés de 30 semaines, 3 récurrences à l'arrêt du traitement de 10 jours.

. Dans notre série de 28 prématurés, nous avons constaté 3 récurrences (observations n° 23 et 24 du groupe II et observation n° 16 consignée lors de l'étude pharmacologique).

Observation n° 23 : - Enfant né à 32 semaines.

- Traitement commencé au 4ème jour et continué 22 jours.
- Age réel en fin de traitement : 35 semaines et demi.

Observation n° 24 : - Enfant né à 29 semaines.

- Traitement du 9ème au 36ème jour.
- Age réel en fin de traitement : 35 semaines.

Dans ces deux cas, une récurrence se produisit à l'arrêt de la Théophylline mais le faible nombre d'apnées enregistrées ne nécessita pas la reprise de la thérapeutique.

Observation n° 16 : - Enfant né à 30 semaines.

- Les pauses réapparurent non pas à l'arrêt du traitement, mais en cours d'administration, au 16ème jour de vie, alors que la posologie était de 1 mg/kg/6h et le taux sanguin de 4,5 mg/l. La posologie dut être passée à 2 mg/kg/6h pour voir de nouveau disparaître les pauses.

Donc, malgré un traitement prolongé, ces 3 enfants récidivèrent.

• Afin d'évaluer la durée de ce traitement pour les enfants de plus de 32 semaines - les moins de 32 semaines étant systématiquement traités au moins 5 semaines - nous avons proposé 2 protocoles différents, tirés au sort :

- . un traitement court de 8 jours
- . un traitement long de 3 semaines.

6 enfants eurent un traitement court, 5 un traitement long.
Aucune récurrence ne fut notée dans les 2 groupes.

• On constate, par ailleurs, que, chez les 15 enfants de l'étude pharmacologique (le décès étant éliminé), l'âge réel à la fin de la thérapeutique varie notablement de 33 à 40 semaines sans incidence sur une possible récurrence.

L'âge réel à partir duquel l'enfant ne pause plus est donc très variable.

• L'enregistrement polygraphique effectué dans le service du Professeur GILLY, par Mademoiselle CHALLAMEL, a confirmé que la date de l'installation d'un rythme respiratoire régulier est très variable : entre 34 et 40 semaines selon les prématurés.

La régularisation du rythme respiratoire ne suit donc pas la maturation de l'électrogénèse cérébrale.

• Par conséquent, après ces différentes constatations, on ne peut faire qu'une proposition empirique sur la durée de cette thérapie :

- Les enfants de moins de 32 semaines doivent être traités au minimum jusqu'à la 33ème semaine.

- Les enfants de 32 semaines ou plus doivent être traités au moins pendant 2 semaines.

Si l'on a la chance de bénéficier d'un enregistrement polygraphique ou d'un pneumogramme, on est en droit d'arrêter le traitement lorsque les pauses "infra-cliniques" s'espacent et deviennent inférieures à 10 secondes.

En tout cas, il faut noter que la suspension du traitement peut se faire brusquement, puisque la longue demi-vie remplace une diminution progressive des posologies et évite le phénomène de rebond.

V - Protocole de traitement et de surveillance des apnées.

En définitive, l'étude pharmacocinétique de la Théophylline nous permet de proposer le protocole thérapeutique suivant pour supprimer les apnées idiopathiques du prématuré (tableau : PROTOCOLE).

● En premier lieu, il est indispensable de faire un traitement d'attaque, constitué :

- . d'une dose de charge par voie orale de 6 mg/kg de Théophylline ;
- . ou d'une perfusion intra-veineuse sur 15 minutes de 5 mg/kg d'Aminophylline, administrée par la tubulure installée systématiquement chez l'enfant apnéique. Cette voie a l'avantage d'obtenir un taux efficace quasi-immédiat.

● Le traitement d'entretien, commencé 12 heures après le traitement d'attaque, est administré par voie orale uniquement à raison d'une dose de 3 mg/kg/12h pendant 15 jours, puis 4 mg/kg/12h jusqu'à la fin du traitement.

- Il sera poursuivi jusqu'à la 33ème semaine pour les enfants de moins de 32 semaines et pendant 2 semaines au moins pour les enfants de plus de 32 semaines.
- La variabilité des réponses individuelles justifie une surveillance des taux sanguins tous les 3 jours.
- Le prélèvement pour le dosage de la théophyllinémie : Il n'est pas nécessaire de respecter un horaire précis, mais l'on doit tout de même éviter de prélever durant les 2 premières heures qui suivent la dernière prise médicamenteuse.
- En fonction des résultats obtenus, il sera nécessaire d'adapter les doses pour maintenir un taux efficace compris entre 6 et 12 mg/l. Des taux supérieurs, de 12 à 20 mg/l, bien qu'inoffensifs sont inutiles.
- Les changements de posologie se feront toujours très progressivement sans dépasser 0,5 mg/kg/ 12h.

● En dehors des précautions thérapeutiques, il est recommandé :

- . de suspendre l'alimentation orale, tant que persistent les pauses.

PROTOCOLE

DOSE D'ATTAQUE : 6 MG/KG
(PAR VOIE ORALE)

DOSE D'ENTRETIEN : 1ÈRE SEMAINE : 3 MG/KG/12H
(PAR VOIE ORALE) 2ÈME SEMAINE : 3 MG/KG/12H
3ÈME SEMAINE : 4 MG/KG/12H
ET SUIVANTES.

PRÉMATURÉS < 32 SEMAINES : TRAITEMENT → 33ÈME SEMAINE

PRÉMATURÉS ≥ 32 SEMAINES : TRAITEMENT 2 SEMAINES AU MOINS

THÉOPHYLLINÉMIE / 3 JOURS AU MOINS.

- . de maintenir une suroxygénation à 25 % dans la couveuse durant les 24 premières heures, à condition de vérifier au moins 4 fois par jour la $Fi\ O_2$ avec un oxymètre.
- . si l'apnée persiste durant les premières heures de traitement et nécessite une ventilation au masque, il est fortement déconseillé d'utiliser une forte concentration d'oxygène car l'hyperoxie favorise les apnées. L'Ambu sera donc branché sur 25 à 30 % et non pas sur l'oxygène pure.
- . de maintenir une température ambiante la plus faible et la plus constante possible pour obtenir une température corporelle de $36^{\circ}5 - 37^{\circ}$.
- . de mettre le prématuré apnéique sous monitoring.

Il faut garder à l'esprit que la persistance de pauses au-delà de 24 heures de traitement doit faire suspecter une origine secondaire et entreprendre toutes les investigations nécessaires pour en découvrir l'étiologie.

Enfin, bien que la posologie préconisée et la surveillance des taux plasmatiques permettent d'éviter dans la plupart des cas tout danger d'intoxication, il faut en rappeler les signes cliniques symptomatiques qu'il faudra toujours avoir à l'esprit (8) (64) (139) :

- Phase prémonitoire :
 - . Irritabilité
 - . Agitation
 - . Nausée
 - . Tachycardie.
- Deuxième phase : . Vomissements - léthargie.
- Troisième phase :
 - . Convulsions
 - . Hypertension
 - . Arythmie
 - . Hyperthermie
 - . Déshydratation
 - . Collapsus
 - . Protéinurie
 - . Hématémèse.

CONCLUSION

Le traitement des apnées idiopathiques du prématuré s'est transformé depuis ces deux dernières années.

Si les nombreux essais médicamenteux antérieurs se sont soldés par des échecs, il n'en est pas de même du traitement par la Théophylline dont la très large diffusion actuelle prouve son efficacité.

Comme toute nouvelle thérapeutique, d'autant plus qu'il est appliqué en période néo-natale, ce traitement nécessite une étude clinique précise et une connaissance approfondie de sa pharmacocinétique.

Ce travail a tenté d'apporter une nouvelle contribution à une meilleure connaissance de ses différents aspects.

Sur le plan clinique, la comparaison entre deux populations de prématurés apnéiques, traités et non traités, nous a permis de confirmer l'efficacité de ce médicament puisque son utilisation a eu l'avantage de faire disparaître complètement le "syndrome d'apnées à répétition".

Cette constatation permet indirectement d'affirmer que la Théophylline diminue le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré apnéique.

Par contre, elle perd son efficacité en cas d'apnée symptomatique et par là elle devient un véritable test thérapeutique pour affirmer le caractère idiopathique des pauses.

Lors de son utilisation, nous n'avons jamais constaté d'effets secondaires inquiétants malgré l'apparition dans certains cas d'une agitation modérée, d'une tendance au ballonnement abdominal et d'une tachycardie éphémère juste après la prise de ce médicament.

- Ce traitement d'autre part, a eu rapidement l'avantage de bénéficier du dosage de la théophyllinémie.

Grâce à cela, nous avons pu connaître sa bioviabilité et sa pharmacocinétique qui sont tout à fait spécifiques du prématuré :

Si l'absorption intestinale est très satisfaisante, son métabolisme est lent, expliquant une demi-vie moyenne de 27,5 heures et une clearance de 24,4 ml/kg/h.

- L'étude pharmacologique couplée à l'étude clinique nous a permis de préciser les taux sanguins efficaces et d'en déduire un protocole de traitement et de

surveillance des apnées idiopathiques du prématuré. Les sensibilités individuelles très variables vis à vis de ce médicament devront faire surveiller de près la théophyllinémie en cours de traitement afin d'obtenir un taux sanguin nécessaire et suffisant de 6 à 12 mg/l.

Ce travail est loin de clore nos investigations en ce domaine : trois préoccupations seront les nôtres dans l'avenir :

- tenter de préciser le rôle de l'ingestion par la mère en fin de grossesse, de thé ou de café, dans le déclenchement des apnées chez le prématuré.
- Préciser les voies de dégradation de la Théophylline chez ce même prématuré.
- Et, sur le plan thérapeutique : tenter de supprimer tout retard dans l'obtention de l'efficacité.

Le Président de la Thèse :

Pr J. BETHENOD

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 11 Janvier 1978

Le Directeur de
l'U.E.R. NORD

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Pr Ag. J.P. NEIDHARDT

Pr D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMS R.F.
More sensitive high pressure liquid chromatographic determination of theophylline in serum.
Clin. Chem., 1976, 22, 1903.
- 2 - ALDEN E.R., MANDELHORN T., WOODRUM D.E., WENNBERG R.P., PARKS C.R., HODSON A.
Morbidity and Mortality of infants weighing less than 1000 grams in an intensive care nursery.
Pediatrics 1972, 50, 40.
- 3 - ARANDA J.V., MAZZARELLI M., TAMAS L., SERGYSELS M.J., MILIC-EMILI J.
Effect of Caffeine on control of breathing.
Pediatr. Res., 1977, 11, 530 (Abstract).
- 4 - ARANDA J.V., SITAR D.S., PARSONS W.D., LOUGHNAN P.M., NEIMS A.H.
Pharmacokinetics aspects of theophylline in premature newborns.
N. Engl. J. Med., 1976, 295, 413.
- 5 - ARANDA J.V., GORMAN N., BERGSTEINSSON H., GUNN T.
Efficacy of Caffeine in treatment of apnea in the low birthweight infant.
J. Pediatr., 1977, 90, 467.
- 6 - ARANDA J.V.
Metabolic effect of theophylline in the premature neonate.
J. Pediatr., 1976, 89, 833.
- 7 - ARANDA J.V., MAZZARELLI M., TAMAS L., SERGYSELS M.J., MILIC-EMILI J.
Effect of caffeine on control of breathing.
Pediatr. Res., 1977, 11, 530 (Abstract).
- 8 - ARMAND J., DEPLANTE D., BADINAND A.
La toxicité de la Théophylline chez l'enfant.
Lyon Méd., 1973, 229, 485.
- 9 - ARMSTRONG D.J., LUCK J.C.
A comparative study of irritant and type J receptors in cat.
Respir. Physiol., 1974, 21, 47.
- 10 - ARNMAN K., CARLSTRÖM S., THORELL J.I.
The effect of norepinephrine and theophylline on blood glucose, plasma FFA, plasma glycerol and plasma Insulin in normal subjects.
Acta. Med. Scand., 1975, 197, 271.
- 11 - ASSAEL B.M., CACCAMO M.L., GERNA M., LATINI R., MANDELLI M., MARINI A., SERENI F., TOGNONI G.
Theophylline pharmacokinetics in the premature neonate.
Pediatr. Res., 1977, 11, 1013 (Abstract).

- 12 - ATUKNO BLAYDES M.C., WESTERVELT F.B., WOOD J.E.
Effect of aminophylline on urinary excretion of epinephrine and Norepinephrine in man.
Circulation, 1967, 35, 745.
- 13 - BACOLA E., BEHRLE F.C., DE SCHNEINITZ L., MILLER H.C., MIRA M.
Perinatal and environmental factors in late neurogenic sequelae.
Am. J. Dis. Child., 1966, 112, 359.
- 14 - BEAVO J.A., ROGERS N.L., CROFFORD O.B., HARDMAN J.G., SUNTHERLAND E.W., NEWMAN E.V.
Effects of xanthine derivatives on lipolysis and on adenosine 3'5' monophosphate phosphodiesterase activity.
Mol. Pharmacol., 1970, 6, 597.
- 15 - BEDNAREK F.J., ROLOFF D.W.
Treatment of Apnea of prematurity with aminophylline.
Pediatrics, 1976, 58, 335.
- 16 - BEGUE P., LASFARGUES G.
Accidents neurologiques de la Théophilline et de la Pipérazine.
Rev. Prat., 1970, XX, 5319.
- 17 - BEHRMAN R.E., LEES M.H., PETERSON E.N., DELANNOY C.W., SEEDS A.E.
Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1970, 108, 956.
- 18 - BELLET S., FEINBERG L.J., SANDBERG H., HIRABAYASHI M.
The effects of caffeine on free Fatty acids and blood coagulation parameters of dogs.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 159, 250.
- 19 - BERGER A.J., MITCHELL R.A., SEVERINGHAUS J.W.
Regulation of respiration.
N. Engl. J. Med., 1977, 297, 92.
138.
194.
- 20 - BIRD P.C., ELIEL L.R.
Modification by cortisone of the plasma Ca and P responses to imidazole and Theophylline.
Endocrinology, 1971, 88, 1267.
- 21 - BLINKS J.R., OLSON C.B., JEWELL B.R., BRAVERY P.
Influence of caffeine and other Methyl xanthines on mechanical properties of isolated mammalian heart muscle. Evidence for a dual mechanism of action.
Circ. Res., 1972, 30, 367.
- 22 - BOROS S.J., REYNOLDS J.W.
Prolonged Apnea of prematurity : Treatment with continuous airway distending pressure delivered by Nasopharyngeal Tube.
Clin. Pediatr., 1976, 15, 123.
- 23 - BOURLON J.M., SEMPE M., GENOUD J., BETHENOD M.
Développement somatique de 119 prématurés nés avant la 31ème semaine et suivis jusqu'à 18 mois.
Pédiatrie, 1975, XXX, 679.

- 24 - BOWSER E.N., HARGIS G.K., HENDERSON W.J., WILLIAMS G.A.
Parathyroid hormone secretion in the rat = Effect of Aminophylline.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1975, 148, 344.
- 25 - BRADY J.P., CERUTI E.
Chemoreceptor reflexes in the newborn infant : Effect of varying degrees of hypoxia on heart rate and ventilation in a warm environment.
J. Physiol., 1966, 184, 631.
- 26 - BRADY J.P., CHIR B., DUNN P.M.
Chemoreceptor reflexe in the newborn infant : Effect of CO₂ on the ventilatory response to hypoxia.
Pediatrics, 1970, 45, 206.
- 27 - BUTCHER and SUTHERLAND
Adenosine 3'5' Phosphate in biological materials.
J. Biol. Chem., 1962, 237, 1244.
- 28 - CARLSSON J., SVENNINGSEN N.W.
Respiratory insufficiency syndrome (RIS) in preterm infants with gestational age of 32 weeks and less.
Acta Pediatr. Scand., 1975, 64, 813.
- 29 - CIACIOIA G., JUSKO W.J., MENKE J., KOUP J.R.
Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea.
J. Pediatr., 1976, 89, 829.
- 30 - CLOUP M.
Matelas d'eau dans la prévention des apnées du prématuré.
Ann. Pediatr., 1977, 24, 85.
- 31 - COLLIP P.J., SABARINATHAN K., RAVI S.R.
Apnea in normal babies.
Pediat. Res., 1976, 10, 422 (Abstract).
- 32 - COSGROVE J.F., NEUNBURGER N., BRYAN M.H., BRYAN A.C., LEVISON H.
A new method of evaluating the chemosensitivity of the respiratory center in Children.
Pediatrics, 1975, 56, 972.
- 33 - CROSS K.W., OPPE T.E.
The effect of inhalation of high and low concentrations of oxygen on the respiration of the premature infant.
J. Physiol., 1952, 117, 38.
- 34 - DAILY W.J.R., KLAUS M., MEYER H.B.P.
Apnea in Prematures infants : Monitoring, incidence, heart rate changes, and an effect of environmental temperature.
Pediatrics, 1969, 43, 510.
- 35 - D'ANGELY S.
Les apnées du prématuré.
Thèse Paris, 1966.
- 36 - DARGASSIES St A.
Long term neurological follow-up study of 286 Truly Premature infants : neurological sequelae.
Dev. Med. Child. Neurol., 1977, 19, 462.

- 37 - DELLAMONICA C., BALTASSAT P., COLLOMBEL C.
Les dosages immuno-enzymatiques. Principe et application.
Lyon Pharmaceutique, 1977, 28, 289.
- 38 - DOWELL A.R., HEYMAN A., SIEKER H.O., TRIPARTHY K.
Effect of aminophylline on respiratory center sensitivity in Cheyne Stokes
Inspiration and pulmonary emphysema.
N. Engl. J. Med., 1965, 273, 1447.
- 39 - DUBROW I.N., CHEN J.W., WONG P.W.K.
Bradycardia preceding apneic attacks in low birthweight infants.
Clin. Pediatr., 1976, 15, 119.
- 40 - EDELMAN N.H., CHERNIACK N.S., LAHIRI S.
The effects of abnormal sympathetic nervous function upon the ventilatory
response to hypoxia.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 1153.
- 41 - ELLIS E.F., KOYSOOKO R., LEVY G.
Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma.
Pediatrics, 1976, 58, 542.
- 42 - ENEY R.D., GOLDSTEIN E.O.
Compliance of chronic asthmatics with oral administration of theophylline
as measured by serum and salivary levels.
Pediatrics 1976, 57, 513.
- 43 - FAGENHOLZ S.A., O'CONNEL K., SHANNON D.C.
Chemoreceptor function and sleep state in apnea.
Pediatrics 1976, 58, 31.
- 44 - FINER N.N., ABROMS I.F., TAEUSCH H.W.
Ventilation and sleep states in newborn infants .
J. Pediatr. 1976, 89, 100.
- 45 - FISER R.H., FISHER D.A., WILLIAMS P.R., SPERLING M.A., OH W.
Effects of fasting and theophylline on alanine stimulated glucagon secretion
in neonate and infant sheep.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, 124, 421.
- 46 - FLANAGAN W.J., ROW J.C.
Apnea immediately following apnea in premature infants.
Pediatr. Res., 1977, 11, 533 (Abstract).
- 47 - FRANK U.A., BORDIUK J.M., BORROMEO-Mc GRAIL V., SALTZMAN M.B., KEITEL H.G.
Automated Monitor - Actuated apnea arrestor.
Pediatrics 1973, 51, 878.
- 48 - GABRIEL M., ALBANI M., SCHULTE F.J.
Apneic spells and sleep states in preterm infants.
Pediatrics 1976, 57, 142.
- 49 - GAULTIER C.
Développement post natal du poumon humain. Ses rapports avec la fonction
pulmonaire et la pathologie respiratoire.
Annale de Pédiatrie 1976, 23, 447.

- 50 - GERHARDT T., Mc CARTHY J., BANCALARI E.
Effects of aminophylline on the ventilation and metabolic rate in premature infants with apnea.
Pediatr. Res., 1977, 11, 533, Abstract.
- 51 - GIACOIA G., JUSKO W.J., MENKE J., KOUP J.R.
Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea.
J. Pediatr., 1976, 89, 829.
- 52 - GIRLING D.J.
Changes in heart rate blood pressure and Pulse pressure during apnoeic Attacks in Newborn Babies.
Arch. Dis. Child., 1972, 47, 405.
- 53 - GÖRAN BODEGARD
Control of respiration in newborn babies.
Acta. Paediatr. Scand., 1976, 65, 257.
- 54 - GORODISCHER R., KARPLUS M., WORSZANKI D., BARK H., MOSES S.W., GORDON C.
Caffeine pharmacokinetics in the neonate : Human and animal studies.
Pediatr. Res., 1977, 11, 1013 (Abstract).
- 55 - GOULD J.B., LEE A.F.S., JAMES O., SANDER L., TEAGER H., FINEBERG N.
The Sleep State characteristics of apnea during infancy.
Pediatrics, 1977, 59, 182.
- 56 - GUILLEMINAULT C., DEMENT W.C., MONOD N.
Syndrome "mort subite du nourrisson" : Apnées au cours du sommeil.
Nouv. Presse Med., 1973, 2, 1355.
- 57 - GUILLEMINAULT C., ELDRIDGE F.L., SIMMONS F.B., DEMENT W.C.
Sleep apnea in eight Children.
Pediatrics 1976, 58, 23.
- 58 - GUNN T.R., RILEY P., WILLIS D., ARANDA J.V.
Is caffeine safe for the treatment of apnea in premature infants ?
Pediatr. Res., 1977, 11, 534 (Abstract).
- 59 - GUPTA P.K., MOORE J.
The use of DOXAPRAM in the Newborn.
J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Commonn., 1973, 80, 1002.
- 60 - HADDAD G.G., MELLINS R.B.
The role of airway receptors in the control of respiration in infants :
A review.
J. Pediatr., 1977, 91, 281.
- 61 - HIATT M., INDYK L., HEGYI T., DANGMAN B., CACERES F., MOESSINGER A., WYNN R., JAMES L.S.
Continuous monitoring of PO_2 in neonates with apnea.
Pediatr. Res., 1977, 11, 534 (Abstract).
- 62 - HOUSTON J.B., LEVY G.
Effect of various alcohols on intestinal water flux and theophylline absorption in rats.
J. Pharm. Sci., 1975, 64, 607.
- 63 - JACOBS M.H., SENIOR R.M., KESSLER G.
Clinical experience with theophylline : relationship between dosage, serum concentration and toxicity.

JAMA 1976, 235, 1983.

- 64 - JACOBS M.H., SENIOR R.M.
Theophylline toxicity due to impaired theophylline degradation.
Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 110, 342.
- 65 - JENNE J.W., WYZE E., ROOD F.S.
Pharmacokinetics of theophylline application to adjustment of the clinical dose of aminophylline.
Clin. Pharmacol. Ther., 1972, 13, 349.
- 66 - JOHNSON G.F.
Gas chromatographic determination of theophylline in human serum and saliva.
Clin. Chem., 1975, 21, 144.
- 67 - KATTWINKEL J.
Neonatal apnea : pathogenesis and therapy.
J. Pediat., 1977, 90, 342.
- 68 - KATTWINKEL J., FANAROFF A.A., KLAUS M.H.
Bradycardia in preterm infants : indications and hazards of Atropine therapy.
Pediatrics 1976, 58, 494.
- 69 - KATTWINKEL J., MARS H., FANAROFF A.A., KLAUS M.
Urinary biogenic amines in idiopathic apnea of prematurity.
J. Pediat., 1976, 88, 1003.
- 70 - KATTWINKEL J., NEARMAN H.S., FANAROFF A.A., KATONA P.G., KLAUS M.H.
Apnea of prematurity. Comparative therapeutic effects of cutaneous stimulation and nasal continuous positive airway pressure.
J. Pediat., 1975, 86, 588.
- 71 - KORNER A., KRAEMER H.C.
Effects of water bed flotation in premature infants.
Pediatrics 1975, 56, 366.
- 72 - KOYSOOKO R.
Relationship between. Theophylline concentration in plasma and saliva in man.
Clin. Pharmacol. Ther., 1974, 15, 454.
- 73 - KRAUSS A.N., WALDMAN S. and AULD P.A.M.
Diminished response to carbon Dioxide in premature infants.
Biol. Neonate., 1976, 30, 216.
- 74 - KRAUSS A.N., TORI C.A., BROWN J., SOODALTER J. and AULD P.A.M.
Oxygen chemoreceptors in low birth weight infants.
Pediatr. Res., 1973, 7, 569.
- 75 - KRAUSS A.N., KLAIN D.B., AULD P.A.
Chronic pulmonary insufficiency of prematurity (CPIP).
Pediatrics 1975, 55, 55.
- 76 - KREIL E., ZAPOL W., SHARP G., AYROMLOOÏ J., ABRAHAMS S., KITZ R.
Effects of cyclic AMP on isolated ductus arteriosus.
Pediatr. Res., 1973, 7, 300 (Abstract).

- 77 - KURIEN V.A., YATES P.A., OLIVIER M.F.
Free Fatty acids . heparin and arrhythmias during experimenter myocardial infarction.
Lancet, 1969, 7629, 1077.
- 78 - KUZEMKO J.A., PAALA J.
Apneic attacks in the newborn treated with aminophylline.
Arch. Dis. Child., 1973, 48, 404.
- 79 - KUZEMKO J.A.
Letter to the editor.
Pediatrics 1976, 57, 293.
- 80 - LARVOR P.
Hypomagnesemia following theophylline or furosemide injection in ewes : renal versus extra renal effect.
J. Physiol., 1972, 227, 365.
- 81 - LEVY G.
Indirect plasma theophylline monitoring in asthmatic Children by determination of theophylline concentration in salive.
Pediatrics, 1974, 53, 873.
- 82 - LEVY G., KOYSOOKO R.
Pharmacokinetic analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children.
J. Pediat., 1975, 86, 789.
- 83 - LOHMANN S.M.
Theophylline metabolism by the rat liver microsomial system.
J.Pharmacol.Exp. Ther., 1976, 196, 213.
- 84 - LOREN M., MIKLICH D.R., HYMAN CHAI Ph D., BARWISE G.
Aminophylline bioavailability and the across-time stability of plasma theophylline levels.
J. Pediat., 1977, 90, 473.
- 85 - LOUGHNAN P.M., SITAR D.S., OGILVIE R.I., NEIMS A.H.
The two-compartment open-system kinetic model : A review of its clinical implications and applications.
J. Pediat., 1976, 88, 869.
- 86 - LOUGHNAN P.M., SITAR D.S., OGILVIE R.I., EISEN A., FOX Z., NEIMS A.H.
Pharmacokinetic analysis of the disposition of intravenous theophylline in young children.
J. Pediat., 1976, 88, 874.
- 87 - LUCEY J.F.
The xanthine treatment of apnea of prematurity.
Pediatrics 1975, 55, 584.
- 88 - MANKU M.S., HORROBIN D.F.
Chloroquine, Quinine, Procaïne, Quinidine , Tricyclic antidepressants and methyl xanthine as prostaglandin agonist and antagonists.
Lancet 1976, 7995, 1115.
- 89 - MARCUS M.L., SKELTON C.L., GRAUER L.E., EPSTEIN S.E.
Effects of theophylline on myocardial mechanics.
Am. J. Physiol., 1972, 222, 1361.

- 90 - MASELLI R., GERMAN L., GASAL B.A. and ELLIS E.F.
Pharmacologic effects of intravenously administered theophylline in asthmatic children.
J. Pediat. 1970, 76, 777.
- 91 - MILLER H.C., BEHRLE F.C., SMULL N.W.
Severe apnea and irregular respiratory rhythms among premature infants.
Pediatrics 1959, 23, 676.
- 92 - MITENKO P.A., OGILVIE R.I.
Rapid achieved plasma concentration plateaus with observation of theophylline kinetics.
Clin. Pharmacol. Ther., 1972, 13, 329.
- 93 - MITENKO P.A., OGILVIE R.I.
Rational intravenous doses of theophylline.
N. Engl. J. Med., 1973, 289, 600.
- 94 - MITENKO P.A., OGILVIE R.I.
Pharmacokinetics of intravenous Theophylline.
Clin. Pharmacol. Ther. 1973, 14, 509.
- 95 - MIZON J., SKANDRANI E., MIZON Ch.
Détermination de l'activité inhibitrice de quelques nouvelles théophyllines substituées sur la phosphodiesterase spécifique des nucléotides cycliques.
Thérapie 1971, XXVI, 911.
- 96 - MORENS D.M.
The use of xanthines in treating apnea of prematurity.
Pediatrics 1975, 56, 617.
- 97 - NEESE A.L., SOYKA L.F.
Radioimmunoassay for theophylline and caffeine application to studies in the fetus and newborn.
Pediatr. Res., 1977, 11, 418 (Abstract).
- 98 - NELSON R.M., EGAN E.A., EITZMAN D.V.
Increased hypoxemia in neonates secondary to the use of continuous positive airway pressure.
J. Pediat., 1977, 91, 87.
- 99 - NICHOLSON D.P., CHICK T.W.
A re-evaluation of parenteral aminophylline.
AM. Rev. Respir. Dis., 1973, 108, 241.
- 100 - NOBEL P.A., LIGHT G.S.
Theophylline induced diuresis in the neonate.
J. Pediat., 1977, 90, 825.
- 101 - ORANGE R.P., AUSTEN W.G., AUSTEN K.F.
Immunological release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung : Modulation by agents influencing cellular levels of cyclic 3'5' -adenosine monophosphate.
J. Exp. Med. 1971, 134 (suppl.), 136.
- 102 - PAINTAL A.S.
Vagal sensory receptors and their reflex effects.
Physiol. Rev. 1973, 53, 159.

- 103 - PARMELEE A.H., STERN E., HARRIS M.A.
Maturation of respiration in prematures and young infants.
Neuropaediatric 1972, 3, 294.
- 104 - PARSONS W.D., ARANDA J.V., NEIMS A.H.
Elimination of transplacentally acquired caffeine in Full Term neonates.
Pediatr. Res. 1976, 10, 422 (Abstract).
- 105 - PATEL B.D., DINWIDDIE R., KUMAR S.P., FOX W.W.
The effects of feeding on arterial blood gases and lung mechanics in newborn infants recovering from respiratory disease.
J. Pediatr., 1977, 90, 435.
- 106 - PEABODY J.L., NEESE A.L., LUCEY J.F., SOYKA L.F.
Decreased hypoxic, hyperoxic and bradycardic episodes as responses of neonates to theophylline.
Pediatr. Res., 1977, 11, 419 (Abstract).
- 107 - PERLSTEIN PH., EDWARDS N.K., SUTHERLAND J.M.
Apnea in premature infants and incubator - air temperature changes.
N. Engl. J. Med., 1970, 282, 461.
- 108 - PERSON J.
Further studies on theophylline induced hypocalcemia in sheep.
Acta Vet. Scand., 1975, 16, 39.
- 109 - PIAFSKY K.M., SITAR D.S., RANGNO R.E., OGILVIE R.I.
Theophylline disposition in Patients with hepatic cirrhosis.
N. Engl. J. Med., 1977, 296, 1495.
- 110 - PIERCY W.N., DAY M.A., NEIMS A.H., WILLIAMS R.L.
Alteration of ovine fetal respiratory like activity by diazepam caffeine and doxapram.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1977, 127, 43.
- 111 - POLET C., LEROUX J.P., ROUCHY R.
Nouveau procédé de traitement des apnées du prématuré.
Rev. Pédiatrie, 1972, VIII, n° 5, 269.
- 112 - POWELL D.W., FARRIS R.K., CARBONETTO S.T.
Theophylline, cyclic AMP, choleragen, and electrolyte transport by rabbit ileum.
Am. J. Physiol., 1974, 227, 1428.
- 113 - PURVES M.J.
Onset of respiration at birth.
Arch. Dis. Child. 1974, 49, 333.
- 114 - RICHARDSON P.S., SANT'AMBROGIO G., MORTOLA J., BIANCONI R.
The activity of lung afferent nerves during tracheal occlusion.
Respir. Physiol., 1973, 18, 273.
- 115 - RIGATTO H., BRADY J.P., CHIR B.
Chemoreceptor reflexes in preterm infants the effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100 % and 15 % Oxygen.
Pediatrics 1975, 55, 604.

- 116 - RIGATTO H., BRADY J.P., CHIR B.
Periodic breathing and apnea in preterm infants Evidence for hypoventilation possibly due to central respiratory depression.
Pediatrics 1972, 50, 202.
- 117 - RIGATTO H., BRADY J.P., CHIR B.
Periodic breathing and apnea in preterm infants Hypoxia as a primary event.
Pediatrics 1972, 50, 219.
- 118 - RITCHIE J.M.
The pharmacological Basis of Therapeutics.
Goodman L.S. and Gilman A editors New York, 367.
- 119 - ROWE J.C., FLANAGAN W.J., HODSON W.A., WOODRUM D.E.
The relationship between apnea and heart rate in premature infants.
Pediatr. Res., 1977, 11, 541 (Abstract).
- 120 - SAFER D.J., ALLEN R.P., BARR E.
Growth rebound after termination of stimulant drugs.
J. Pediatr., 1975, 86, 113.
- 121 - SAMPSON S.R., HAINSWORTH R.
Responses of aortic body chemoreceptors of the cat to physiological stimuli.
Am. J. Physiol., 1972, 222, 953.
- 122 - SAMPSON S.R., VIDRUK E.H.
Properties of "irritant" receptors in canine lung.
Respir. Physiol., 1975, 25, 9.
- 123 - SCHACK J.A., WEXLER S.H.
An Ultraviolet spectrophotometric method for the determination of theophylline and theobromine in blood and tissues.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1949, 97, 283.
- 124 - SHANNON D.C., MARSLAND D.W., GOULD J.B., CALLAHAN B., TODRES D., DENNIS J.
Central hypoventilation during Quiet Sleep in two infants.
Pediatrics 1976, 57, 342.
- 125 - SHANNON D.C., GOTAY F., STEIN I.M., ROGERS M.C., TODRES I.D., MOYLAN F.M.B.
Prevention of apnea and Bradycardia in low Birthweight infants.
Pediatrics, 1975, 55, 589.
- 126 - SHEEMAN M., HERTEL R.H., KELLY C.T.
Gas chromatographic / mass spectrometric determination of theophylline in whole blood.
Clin. Chem., 1977, 23, 64.
- 127 - SIMONS FER, PIERSON W.E. , BIERMAN C.W.
Current status of the use of theophylline in children.
Pediatrics 1975, 55, 735.
- 128 - SPOELSTRA AJG., SRIKASIBHANDHA S.
Dynamic pressure volume relationship of the lung and position in healthy neonates.
Acta Paediatr. Scand. 1973, 62, 176.

- 129 - STARK A.R., THACH B.T.
Mechanisms of airway obstruction leading to apnea in newborn infants.
J. Pediat., 1976, 89, 982.
- 130 - STEINSCHNEIDER A.
Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome : Clinical and laboratory observations.
Pediatrics 1972, 50, 646.
- 131 - STEINSCHNEIDER A.
Nasopharyngitis and prolonged sleep apnea.
Pediatrics 1975, 56, 967.
- 132 - STEWART A.L., TURCAN D.M., RAWLINGS G., REYNOLDS EOR
Prognosis for infants weighing 1000 g or less at birth.
Arch. Dis. Child., 1977, 52, 97.
- 133 - STORRS C.N.
Cardiovascular effects of apnoea in preterm infants.
Arch. Dis. Child., 1977, 52, 534.
- 134 - TAEUSCH H.W., CARSON S., FRANTZ T.D., MILIC-EMILI J.
Respiratory regulation after elastic loading and CO₂ rebreathing in normal term infants.
J. Pediat., 1976, 88, 102.
- 135 - THIBEAULT B.D.W., CLUTARIO B. and AULD P. AM.
Oxygen cost of breathing in the premature infant.
Pediatrics 1966, 37, 954.
- 136 - THOMPSON R.D., NAGASAWA H.T., JENNE J.W.
Determination of Theophylline and its metabolites in human urine and serum by high-pressure liquid chromatography.
J. Labo. Clin. Med. 1974, 84, 584.
- 137 - TUFT L., BRADSKY M.L.
The influence of various drugs upon allergic reactions.
J. Allergy 1936, 7, 238.
- 138 - UAUY R., SHAPIRO D.L., SMITH B., WARSHAW J.B.
Treatment of severe apnea in prematures with orally administered theophylline.
Pediatrics 1975, 55, 595.
- 139 - VAUCHER Y., LIGHTNER E.S., WALSON P.D.
Theophylline Poisoning.
J. Pediat., 1977, 90, 827.
- 140 - VESELL E.S.
Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and Nortriptylene.
N. Engl. J. Med. 1970, 283, 1484.
- 141 - WALD A., BACK C., BAYLESS T.M.
Effect of caffeine on human small intestine.
Gastro enterology 1976, 71, 738.
- 142 - WATT J., DUMKE P., COMROE J.
Effects of inhalation of 100 per cent and 14 per cent oxygen upon respiration of unanesthetized dogs before and after chemoreceptor denervation.
Am. J. Physiol., 1943, 138, 610.

- 143 - WEINBERGER M.W., BRONSKY E.A.
Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children.
J. Pediat., 1974, 84, 421.
- 144 - WEINBERGER M.W., MATTHAY R.A., GINCHANSKY E.J., CHIDSEY C.A., PETTY T.L.
Intravenous Aminophylline dosage, use of serum theophylline measurement for guidance.
JAMA 1976, 235, 2110.
- 145 - WELLING P.G., LYONS U. , GRAIG W.A., TROCHTA GA.
Influence of diet and fluid on bioavailability of theophylline.
Clin. Pharmacol. Therap., 1975, 17, 475.
- 146 - WILDENTHAL K.
Maturation of responsiveness to cardio active drugs.
J. Clin. Invest., 1973, 52, 2250.
- 147 - WINTER ST., SAMUSLOFF M., COHEN N.J.
Neonatal cardiac deceleration on suckle feeding.
Am. J. Dis. Child., 1966, 112, 11.
- 148 - YU V.Y.H.
Cardiorespiratory response to feeding in newborn infants.
Arch. Dis. Child., 1976, 51, 305.
- 149 - YU V.Y.H., ROLFE P.
Effect of feeding on ventilation and respiratory mechanics in newborn infants.
Arch. Dis. Child., 1976, 51, 310.
- 150 - ZWILLICH C.W., SUTTON F.D., NEFF T.A., COHN W.M., MATTHAY R.A., WEINBERGER HM.
Theophylline induced seizures in adultes - Correlation with serum concentration.
Ann. Intern. Med. 1975, 82, 784.

